

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Braquiterapia de baja tasa como monoterapia en el
tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marta Domínguez Morcillo

DIRECTORES

José Fermín Pérez-Regadera Gómez
Concepción López Carrizosa

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARTA DOMÍNGUEZ MORCILLO

DIRECTOR

JOSÉ FERMÍN PÉREZ-REGADERA GÓMEZ
CONCEPCIÓN LÓPEZ CARRIZOSA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA COMO MONOTERAPIA EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO

Autora:

MARTA DOMÍNGUEZ MORCILLO

Directores :

Doctor Don José Fermín Pérez-Regadera Gómez
Doctora Doña Concepción López Carrizosa

MADRID 2020

JOSÉ FERMÍN PÉREZ-REGADERA GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, JEFE DE SERVICIO DE ONCOLÓGIA RADIOTERÁPICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID. DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA, FISIOTERAPIA Y REHABILITACIÓN, FACULTAD DE MEDICINA UCM.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: “BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO”, que presenta Doña Marta Domínguez Morcillo para optar al Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 1 de junio de 2020

CONCEPCIÓN LÓPEZ CARRIZOSA, DOCTORA EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA DEL HOSPITAL GÓMEZ ULLA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: “BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO”, que presenta Doña Marta Domínguez Morcillo para optar al Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 1 de junio de 2020

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional, por transmitirme que el esfuerzo y el sacrificio en cualquier ámbito de la vida siempre son éxito asegurado.

A Alonso, por el soporte técnico y sobre todo emocional en este proceso.

A mi Tutor y Directora de Tesis, Dr. Pérez Regadera y Dra. López Carrizosa por creer en mí y haberme dedicado vuestro valioso tiempo.

Al Dr. Carlos Gutiérrez, por creer en que podíamos sacar esto adelante e impulsarme a hacerlo, por tu optimismo y tu amable disponibilidad, te estaré siempre agradecida.

A mi jefe el Doctor Juan de Dios Sáez Garrido y a mis compañeros de servicio (técnicos, auxiliares, enfermeras, radiofísicos y médicos, especialmente al Doctor en Radiofísica Francisco Clemente, la Dra. Carmen Ibáñez y el Dr. Zalabarria porque habéis aguantado horas y horas de calentamientos de cabeza y preguntas con la mejor sonrisa y os habéis involucrado en este proyecto como si fuera vuestro. Gracias

A todos los profesionales de la Oncología radioterápica que han despertado en mí la admiración y el empuje para llevar a cabo este trabajo. Parafraseando a Isaac Newton “Si he visto más lejos es porque estoy sentado sobre los hombros de gigantes”

Al Servicio de Urología del Hospital Gómez Ulla y en especial al Dr. Pablo Quijano que participó activamente en este procedimiento desde sus comienzos.

Al Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Gómez Ulla, Miguel Ángel Sáez, por involucrarse en todo momento y dedicarme su tiempo para que este trabajo tuviese el rigor científico que merecía.

Y por último a mis pacientes, por darme tantas satisfacciones y las ganas de querer saber cada día más y hacerlo bien, a ellos y a esta preciosa especialidad les debo no tanto lo que tengo, si no lo que soy.

Dedicatoria

A todos los que han pasado por mi vida y sumaron, quedándose siempre, en lo bueno ,en
lo malo y en lo regular

INDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	9
INDICE DE CONTENIDO	XIII
INDICE DE TABLAS.....	XIX
INDICE DE FIGURAS	XXI
INDICE DE GRÁFICOS	XXIII
IMÁGENES	XXV
RESUMEN.....	XXVII
ABSTRACT	XXXII
INTRODUCCIÓN.....	2
ANATOMÍA	- 3 -
BIOLOGÍA MOLECULAR.....	- 4 -
DIAGNÓSTICO	- 6 -
<i>Screening – Cribado Poblacional.....</i>	<i>- 6 -</i>
<i>Elevación del PSA (antígeno prostático específico).....</i>	<i>- 10 -</i>
<i>La velocidad de PSA (PSAV).....</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Tiempo de duplicación del PSA (PSADT)</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Examen digital rectal de la próstata (EDR)</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Densidad de PSA</i>	<i>- 12 -</i>
<i>Ecografía transrectal (ETR).....</i>	<i>- 12 -</i>
<i>Biopsia de próstata.....</i>	<i>- 12 -</i>
<i>Marcadores en suero y orina.....</i>	<i>- 13 -</i>
ESTADIFICACIÓN.....	- 15 -
<i>Extensión local.....</i>	<i>- 15 -</i>
Estimación del PI-RADS.....	- 16 -
<i>Evaluación de los ganglios linfáticos regionales</i>	<i>- 17 -</i>
PET/TC con 18F-colina.....	- 17 -
PET/TC con 68Ga-PSMA	- 18 -
<i>Metástasis a distancia.....</i>	<i>- 19 -</i>
FACTORES PRONÓSTICOS	- 20 -
Gleason.....	- 20 -
Estadíaje	- 21 -
Niveles séricos de PSA.....	- 21 -

<i>Invasión perineural</i>	- 21 -
<i>Algoritmos predictivos</i>	- 21 -
<i>Grupos de riesgo</i>	- 22 -
ESTRATEGIA TERAPEÚTICA Y VALORACIÓN DE TRATAMIENTO	- 22 -
ANÁLISIS DE RESULTADOS. DEFINICIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICO	- 23 -
SITUACIÓN ACTUAL	- 25 -
<i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	- 25 -
<i>INCIDENCIA</i>	- 26 -
<i>PREVALENCIA</i>	- 29 -
<i>MORTALIDAD</i>	- 31 -
TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO	- 33 -
<i>PROSTATECTOMÍA RADICAL</i>	- 33 -
Resultados Oncológicos	- 35 -
Efectos Secundarios	- 37 -
<i>RADIOTERAPIA EXTERNA</i>	- 38 -
Resultados Oncológicos	- 41 -
Efectos Secundarios	- 42 -
<i>BRAQUITERAPIA (BT)</i>	- 42 -
LDR-BT	- 43 -
HDR-BT	- 43 -
Volumen blanco en Braquiterapia HDR:	- 44 -
– GTV (gross tumour volume)	- 44 -
– Órganos de Riesgo (OAR)	- 44 -
– Uretra	- 44 -
– Recto	- 44 -
Resultados Oncológicos	- 46 -
Efectos secundarios	- 46 -
<i>RADIOTERAPIA CON PROTONES</i>	- 47 -
<i>VIGILANCIA ACTIVA</i>	- 48 -
Pacientes candidatos	- 49 -
Selección de pacientes a entrar en tratamiento activo	- 49 -
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACIÓN	- 51 -
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	- 55 -
HIPÓTESIS	- 57 -
OBJETIVOS	- 57 -

PRINCIPAL/GENERAL	- 57 -
SECUNDARIOS/ESPECÍFICOS.....	- 57 -
MATERIAL Y MÉTODO	- 59 -
DISEÑO	- 61 -
POBLACIÓN A ESTUDIO	- 61 -
MUESTREO	- 61 -
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	- 61 -
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	- 61 -
TAMAÑO MUESTRAL.....	- 62 -
VARIABLES A ESTUDIO.....	- 62 -
– <i>Recidiva Bioquímica</i>	- 62 -
– <i>Revidiva Local</i>	- 62 -
– <i>Dosimetría prostática (D90 y D100)</i>	- 62 -
– <i>Supervivencia Global</i>	- 62 -
– <i>Toxicidad Genitourinaria y Gastrointestinal</i>	- 62 -
– <i>PSA</i>	- 65 -
– <i>Metástasis a distancia</i>	- 65 -
– <i>Número de semillas</i>	- 65 -
– <i>Escala Gleason</i>	- 65 -
– <i>Edad</i>	- 65 -
– <i>Resección transuretral (RTU)</i>	- 65 -
– <i>Cirugías previas</i>	- 65 -
– <i>Hemorroides</i>	- 65 -
– <i>Otros tumores</i>	- 66 -
– <i>Dosimetría uretral</i>	- 66 -
– <i>Dosimetría rectal</i>	- 66 -
MATERIAL	- 66 -
<i>INTRODUCCIÓN. INDICACIONES</i>	- 66 -
<i>Criterios para monoterapia</i>	- 66 -
<i>Contraindicaciones</i>	- 66 -
<i>APLICADORES. MATERIAL NECESARIO</i>	- 67 -
MÉTODO.....	- 70 -
<i>PREIMPLANTE</i>	- 70 -
<i>IMPLANTE</i>	- 70 -
Posicionamiento	- 70 -
Planificación.....	- 71 -

Inserción de las semillas	- 71 -
Imagen en la planificación	- 72 -
Ecografía biplanar	- 72 -
Estudio del volumen prostático o volumétrico:	- 72 -
Planificación	- 74 -
Visualización directa de colocación de las agujas	- 74 -
<i>DEFINICIÓN DEL VOLUMEN BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO</i>	- 77 -
VOLUMEN BLANCO	- 77 -
– GTV (gross tumour volume)	- 77 -
– CTV (clinical target volume)	- 77 -
– PTV (planning target volume)	- 77 -
ÓRGANOS DE RIESGO	- 77 -
– Uretra	- 77 -
– Recto	- 78 -
DOSIS, PRESCRIPCIÓN DE LA DOSIS Y OPTIMIZACIÓN	- 78 -
<i>Prescripción del CTV</i>	- 78 -
<i>Dosimetría del recto</i>	- 78 -
<i>Dosimetría de la uretra</i>	- 79 -
EVALUACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS DOSIS VOLUMEN. DOSIS LIMITANTES EN ÓRGANOS DE RIESGO	- 79 -
<i>Prescripción de dosis al volumen blanco</i>	- 79 -
<i>Órganos de riesgo</i>	- 79 -
<i>MÉTODO ESTADÍSTICO</i>	- 81 -
RESULTADOS	- 53 -
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	- 83 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA	- 85 -
RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO Y RECIDIVA BIOQUÍMICA	- 88 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL	- 91 -
RELACIÓN ENTRE DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA LOCAL .	- 92 -
DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO	- 97 -
DOSIMETRÍA ÓRGANOS DE RIESGO	- 98 -
RELACIÓN ENTRE LA DOSIS A URETRA Y LA TOXICIDAD GENITOURINARIA (GU) - 100 -	
RELACIÓN ENTRE LA DOSIS A RECTO Y LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (GI) - 103 -	

SUPERVIVENCIA GLOBAL	- 106 -
SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA	- 107 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS	- 108 -
FRECUENCIA DE TOXICIDAD	- 112 -
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (GI). (TABLA 33)	- 114 -
TOXICIDAD GENITOURINARIA (TABLA 34).....	- 117 -
EVOLUCIÓN DEL PSA.....	- 122 -
PSA NADIR.....	- 124 -
RAO vs NÚMERO DE SEMILLAS.....	- 126 -
ANEXO . RESULTADOS EXCLUYENDO A LOS 15 PACIENTES REESTADIFICADOS A RIESGO INTERMEDIO.....	- 130 -
<i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.....</i>	<i>- 130 -</i>
<i>RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRIA AL VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA BIOQUÍMICA.....</i>	<i>- 132 -</i>
<i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVALOCAL.....</i>	<i>- 136 -</i>
<i>RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRIA AL VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA LOCAL.-</i>	<i>138 -</i>
<i>SUPERVIVENCIA GLOBAL.....</i>	<i>- 141 -</i>
<i>SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.....</i>	<i>- 142 -</i>
<i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS.....</i>	<i>- 143 -</i>
DISCUSIÓN.....	- 145 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.	- 148 -
RELACIÓN DEL D90 -D100 Y LA RECIDIVA BIOQUÍMICA	- 155 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL	- 158 -
RELACIÓN DEL D90 -D100 Y LA RECIDIVA LOCAL	- 159 -
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	- 160 -
TOXICIDAD GENITOURINARIA	- 163 -
SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	- 166 -
SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.....	- 168 -
SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS	- 169 -
CONCLUSIONES	- 171 -
BIBLIOGRAFÍA	- 175 -

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Progresión del cáncer de próstata. Se muestra los estadios de progresión, junto con los procesos celulares y tisulares que acompañan a estas etapas, así como los genes y rutas moleculares probablemente alterados en cada estadio. (Modificado a partir de Shen y Abate-Shen, 2010).....	- 5 -
Tabla 2. Guías Clínicas de la EAU para Screening y diagnóstico precoz	- 9 -
Tabla 3.Escala de PI-RADS	- 17 -
Tabla 4. Modelo de grupos de riesgo.	- 22 -
Tabla 5. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2019 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma)	- 28 -
Tabla 6 .Criterios de inclusión para BT HDR y BT LDR en Monoterapia según la American Brachytherapy Society (ABS) y GEC-ESTRO	- 45 -
Tabla 7.Contraindicaciones Absolutas y Relativas según según la American Brachytherapy Society (ABS) y GEC-ESTRO.....	- 45 -
Tabla 8.Escala de Toxicidad de Radioterapia en Cáncer de Próstata de la RTOG	- 63 -
Tabla 9. Características de la muestra de pacientes.....	- 84 -
Tabla 10. Tipo de Cirugía Previa	- 84 -
Tabla 11.Tipos de Tumores Previos.....	- 85 -
Tabla 12. Tabla de Supervivencia libre de progresión bioquímica	- 86 -
Tabla 13.Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica	- 89 -
La precisión del Intervalo de confianza del 95% en cuanto a los Gy de más que tienen los que presentaron recidiva bioquímica es bastante amplia, posiblemente sería más preciso si se incrementara en un estudio posterior el número de pacientes con recidiva bioquímica	
Tabla 14. Relación entre el D100 y la recidiva bioquímica	- 89 -
Tabla 15. Tabla de Supervivencia de la recidiva local	- 91 -
Tabla 16. Relación entre el D90 y la recidiva local.....	- 94 -
Tabla 17.Relación entre el D100 y la recidiva Local	- 96 -
Tabla 18.Dosis media en el 100% y 90% de la próstata.....	- 97 -
Tabla 19.Relación entre volumen prostático y Dosis Recibida.....	- 98 -
Tabla 20.Dosis media en el 100% y el 90% de la Uretra	- 98 -
Tabla 21.Dosis media en el 100% y el 90% del recto	- 99 -
Tabla 22. Mediana del V100	- 99 -
Tabla 23. de relación entre el uD90 y la Toxicidad Genitourinaria por subgrupos (GU)	- 101 -
Tabla 24.Relación entre el uD90 y la Toxicidad GU SIN subgrupos	- 102 -
Tabla 25. Relación entre el rD90 y rD100 con la Toxicidad GI por subgrupos.....	- 104 -
Tabla 26. Relación entre el rD90 y rD100 con la Toxicidad GI SIN subgrupos.....	- 105 -

Tabla 27. Tabla de Supervivencia Global.....	- 106 -
Tabla 28.Tabla de Supervivencia por Cáncer de Próstata.....	- 107 -
Tabla 29. Tabla de Supervivencia libre de metástasis	- 109 -
Tabla 30. Tabla de Supervivencia de metástasis óseas y ganglionares.....	- 110 -
Tabla 31.Presencia de toxicidad gastrointestinal (GI) a lo largo del período de estudio	- 112 -
Tabla 32. Presencia de toxicidad genitourinaria (GU) a lo largo del período de estudio	- 113 -
Tabla 33. Toxicidad aguda y tardía Gastrointestinal	- 115 -
Tabla 34. Toxicidad aguda y tardía Genitourinaria	- 118 -
Tabla 35. Mediana de volumen prostático e IPSS	- 120 -
Tabla 36. Evolución de PSA durante el período de estudio.....	- 122 -
Tabla 37.Relación entre el número de semillas y las RAO.....	- 126 -
Tabla 38.Tiempo transcurrido desde el implante a la RAO.....	- 127 -
Tabla 39.Relación entre el volumen prostático y la RAO	- 128 -
Tabla 40.Tabla de Supervivencia libre de recidiva bioquímica II	- 131 -
Tabla 41.Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica.....	- 133 -
Tabla 42. Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica.....	- 134 -
Tabla 43.Tabla de Supervivencia libre de recidiva local	- 137 -
Tabla 44. Relación entre en D90 y la recidiva local	- 139 -
Tabla 45. Relación entre el D100 y la recidiva local	- 140 -
Tabla 46. Tabla de Supervivencia Global II	- 141 -
Tabla 47.Tabla de Supervivencia libre de metástasis	- 143 -
Tabla 48. Relación de estudios con cáncer de próstata tratados con braquiterapia como monoterapia.....	- 154 -
Tabla 49.tabla de Toxicidad aguda y crónica de Martínez et al.....	- 162 -

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Anatomía de la próstata.....	- 3 -
Figura 2. TR = tacto rectal. NIDDK Prostate Enlargement.	- 12 -
Figura 3. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018 2040 en ambos sexos.....	- 26 -
Figura 4. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos.....	- 27 -
Figura 5. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España en el año 2019.	- 29 -
Figura 6. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años).	- 30 -
Figura 7. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).	- 31 -
Figura 8. Fallecimientos por tumores en España para el año 2017, varones.....	- 32 -

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva bioquímica.	- 87 -
Gráfico 2. Tiempo hasta la recidiva local.....	- 92 -
Gráfico 3. Frecuencia de Toxicidad genitourinaria	- 113 -
Gráfico 4. Gráfico de distribución por percentiles del volumen prostático.....	- 121 -
Gráfico 5. Gráfico de distribución por percentiles del IPSS	- 121 -
Gráfico 6. Evolución de PSA en el tiempo hasta 40ng/ml	- 124 -
Gráfico 7. Evolución de PSA en el tiempo hasta 8ng/ml	- 125 -
Gráfico 8. Tiempo desde el implante hasta RAO.....	- 127 -
Gráfico 9. Mediana del V100	- 128 -
Gráfico 10. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva bioquímica II.....	- 132 -
Gráfico 11. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva local.....	- 138 -
Gráfico 12. Gráfica de Supervivencia Global II.....	- 142 -
Gráfico 13. Gráfico de Supervivencia libre de metástasis.....	- 143 -
Gráfico 14. Supervivencia libre de recidiva bioquímica por grupos de riesgo.....	- 153 -
Gráfico 15. Supervivencia de Kaplan-Meier para el D90 = 167 Gy	- 157 -
Gráfico 16. Representación gráfica de la acumulada de mortalidad total según los grupos de riesgo	- 167 -
Gráfico 17. Representación gráfica de la acumulada de mortalidad por cáncer de próstata según los grupos de riesgo.....	- 168 -
Gráfico 18. Representación gráfica de la supervivencia en las metástasis a distancia según grupos de riesgo	- 169 -

IMÁGENES

Imagen 1. Varón naïve de biopsia de 76 años de edad con un PSA de 6.2 se sometió a mpMRI demostrando un Likert puntuación de la escala de sospecha de 5/5 en la lesión posterolateral izquierda a zona periférica media: T2WI (a), ADC(b), DWI (valor b 1500) (c) y DCE (punto de tiempo único (d)). Biopsia sistemática demostrada de Gleason. Cáncer de próstata con puntuación 6 (3 + 3), mientras que la biopsia dirigida a IRM demostró cáncer con puntuación 8 de Gleason (4 + 4) en 4/4 núcleos. La flecha roja apunta a la lesión.	- 16 -
Imagen 2. Varón de 70 años con cáncer de próstata Gleason 7 tratado con radioterapia que presentó un aumento en el nivel de PSA (8.9) y un tiempo de duplicación de PSA de 9.5 meses. La exploración con 18FDG fue negativa, mientras que la exploración con 68Ga-PSMA demostró una captación intensa en la próstata (valor máximo de captación estandarizado, 4,5). La Biopsia posterior confirma la recaída local.....	- 18 -
Imagen 3. Gammagrafía ósea en paciente con cáncer de próstata	- 19 -
Imagen 4.(A) Los cánceres de grado bajo están compuestos por acinos glandulares discretos bien formados que se distribuyen dentro del estroma fibromuscular. El tumor en (a) representa el patrón de Gleason 3 (H&E, 200 ×). (b, c) Los patrones de cáncer de alto grado muestran grados variables de fusión glandular y acinos mal formados. El tumor en (b) (H&E, 200 ×) muestra fusión glandular (patrón de grado de Gleason 4), mientras que el tumor en (c) (H&E, 400 ×) muestra ausencia de acinos bien formados con células tumorales infiltradas como cordones (Gleason patrón 5)	- 20 -
Imagen 5. Primera cirugía con Robot da vinci H.San Rafael.Madrid.Febrero 2017.....	- 35 -
Imagen 6. TAC con contrastes e inmovilizadores.....	- 39 -
Imagen 7.TC con 3 contrastes (vo, iv, intravesical).....	- 39 -
Imagen 8. Ilustración de una planificación de radioterapia con modulación de intensidad (IMRT) en cáncer de próstata.	- 41 -
Imagen 9.Unidad de tratamiento con Protones.....	- 48 -
Imagen 10. Ordenador con software de planificación específico.....	- 68 -
Imagen 11. Estabilizador (stepper) fijado a la mesa con conectividad con el ecógrafo.	- 68 -
Imagen 12.Agujas estabilizadoras y agujas de Braquiterapia	- 69 -
Imagen 13Aplicador Mick.....	- 69 -
Imagen 14. Material para preparación de semillas	- 69 -
Imagen 15. Preparación de semillas	- 69 -
Imagen 16.Posición de litotomía	- 70 -
Imagen 17.Inserción de las semillas.....	- 72 -
Imagen 18.Imagen ecográfica previa al implante.....	- 73 -

Imagen 19. Evaluación del arco púbico y su interferencia con el implante.....	- 73 -
Imagen 20.Ecografía transrectal previa al implante.....	- 74 -
Imagen 21.Adquisición de imágenes	- 75 -
Imagen 22. Colocación de agujas y depósito de semillas.	- 75 -
Imagen 23.Imagen axial tras finalizar el implante.....	- 76 -
Imagen 24.Contorneo de la próstata y órganos de riesgo	- 78 -
Imagen 25.Imágenes dosimétricas	- 80 -

Braquiterapia de baja tasa como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo.

INTRODUCCIÓN

La braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) es un tratamiento aceptado, efectivo y con pocos efectos secundarios a nivel local, se utiliza como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata de bajo (CP) riesgo. Hay datos sólidos que muestran tasas de control local y supervivencia similares a los de otras técnicas como la radioterapia externa o la cirugía radical con menor riesgo de efectos secundarios genitourinarios y gastrointestinales.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar 245 pacientes tratados con esta técnica en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Gómez Ulla, desde el año 2004 al 2016 evaluaremos la relación de los parámetros dosimétricos con la recidiva bioquímica y local así como la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal derivada de la técnica. Discutiremos si los resultados obtenidos son equiparables a los reportados en la literatura.

RESULTADOS

Se reclutaron 245 pacientes tratados con braquiterapia LDR en monoterapia, la media de edad fue de 68 años (49 – 82 años). La media del índice de Karnofsky ha sido 99,43 (4,1). Al diagnóstico, el 16,3% (40 pacientes del total de la muestra) presentaba patología perianal, como hemorroides externas: 13,5% (33 pacientes), fisuras anales: 1,6% (4 pacientes), fístulas anales: 1,2% (3 pacientes).

De toda la muestra, 24 pacientes (9,8%) habían sido diagnosticados de un proceso oncológico previo.

Al finalizar el estudio solamente hubo un fallecido por CP (0,4%) de los 245 pacientes que iniciaron el estudio, con la limitación de que no se ha podido hacer el seguimiento completo a todos los pacientes que se trataron debido a diversas causas, principalmente seguimiento en otros centro o en las comunidades autónomas de las que provenían.

Se observaron 17 éxitos por causas ajenas al CP (ACVs, segundos tumores, comorbilidades varias..)

La mediana de tiempo hasta alcanzar el PSA Nadir fue de 3,75 años (2,2) y la mediana del valor de PSA Nadir ha sido 0,2ng/ml.

Los resultados de supervivencia libre de recidiva bioquímica fueron de 88% y 78% a 5 y 10 años respectivamente; estos datos estaban levemente por debajo de los encontrados en la literatura, lo cual nos hizo plantearnos posibles causas como la infradosificación o la infraestadificación de los pacientes que presentaron una mala evolución clínica desarrollando metástasis y recidiva bioquímica en los primeros meses tras el implante.

Revisadas las biopsias de los pacientes diagnosticados en nuestro centro con mala evolución, se observó que habían sido infraestadiados en el diagnóstico, y pertenecían a grupo de riesgo intermedio que se hubieran beneficiado de otras técnicas de tratamiento.

Realizamos un nuevo análisis excluyendo 15 pacientes infraestadiados (riesgo intermedio con factores de mal pronóstico) y los resultados mejoraron, obteniendo una tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica de 91,8% y 87,2% a 5 y 10 años respectivamente.

Los datos de supervivencia global son de 95,3% a 5 años y de 89,2% a 10 años en el primer análisis y de 98,7% y 96% a 5 y 10 años respectivamente.

Los resultados de supervivencia cáncer específica fueron 99,4% a 15 años y del 100% en el segundo análisis.

La supervivencia libre de recidiva local fue la misma en ambos análisis; se obtuvo un 95,3% a 5 años y un 91,3% a 10 años.

La supervivencia libre de metástasis fue del 96,4% a 5 años y del 99,5% a 8 años. Fue muy similar en los dos análisis.

Se ha estudiado la relación entre el D90 y el D100 con el desarrollo de recidiva bioquímica y se comprobó que recidivaron menos los pacientes que recibieron medias de dosis más altas: 160cGy (12,4) al D90 y 106,24Gy (11,10) al D100. Los pacientes que no presentaron recidiva bioquímica recibieron 9,8Gy más (IC 95%: 4,7-15) $p<0,001$ para el D90 y 11,4Gy más para el D100 (IC 95%: 6,2 – 16,6) $p<0,001$.

También ha sido estudiada la relación entre el D90 y el D100 con el desarrollo de recidiva local y se ha podido comprobar que recidivaron menos los pacientes con medias de dosis más altas: 157,9cGy (17,11) al D90 y 106,16Gy (15,03) al D100. Los pacientes que no presentaron recidiva bioquímica recibieron 7,43Gy más (IC 95%: 1,47-16,32) $p: 0,097$ para el D90 y 10,44Gy más para el D100 (IC 95%: 1,23 – 19,63) $p:0,026$. Aunque

para el D90 no alcanzamos la significación estadística se observó una clara relación en este sentido.

La relación entre el D90 y D100 de la uretra y el desarrollo de toxicidad genitourinaria, muestra que en el análisis sin grupos, con o sin toxicidad, la dosis media recibida por el 90% y el 100% de la uretra fue de 118,77 (19,20) y 87,55(21,43) Gy en los pacientes que sí presentaron toxicidad aguda frente a 115,16(25,10) y 83,35(23,65) Gy en los pacientes que no presentaron toxicidad aguda, obteniendo significación estadística con un IC al 95% (2,52 - 9,75) p : 0,004 en el D90.

Al relacionar el D90 y D100 del recto con el desarrollo de toxicidad gastrointestinal se observa significación estadística entre la media de dosis para el D90 del recto y el desarrollo de toxicidad el primer mes tras el implante con una media en el momento del implante de 37,53 (11,88)Gy, de 44,62 (9,68)Gy para los que desarrollaron toxicidad G1 y de 36,80(0)Gy para los que desarrollaron toxicidad G3 con una p :0,050 .

En los pacientes que presentaron RAO se utilizaron 23,8 semillas más de media que en los pacientes que no desarrollaron el evento, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa (IC 95%: 15,1 – 32,5) p <0,001.

Las frecuencias de toxicidad genitourinaria de Grado 1,son de 5% a tres meses y del 10% de máximo a los 36 meses.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal varían del 31,1% - 25,5% a 3 meses (G1) y de 4,5% a 3,3% (G2-G3). El pico máximo de toxicidad crónica se alcanzó a los 6 meses, siendo del 16,9% (G1) y 3,4% (G2-G3).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestra serie en cuanto a supervivencia y control bioquímico son equiparables a los publicados en la literatura con pacientes de características similares. Hemos encontrado mejores resultados cuando excluimos a los pacientes de riesgo intermedio de la muestra. En estudios posteriores sería interesante comprobar si con medias de dosis al D90 de 160cGy (12,4) mejoramos los resultados de control bioquímico y local . Los resultados de toxicidad son aceptables y no son graves en ningún caso.

Low-rate brachytherapy as monotherapy in the treatment of low-risk prostate cancer.**INTRODUCTION**

Low dose rate brachytherapy (LDR) is an accepted treatment, effective and with few side effects at the local level, which is used as monotherapy in patients with low-risk prostate cancer. There are solid data that show local control and survival rates similar to those of other techniques such as external radiotherapy or radical surgery, with a lower risk of genitourinary and gastrointestinal side effects.

OBJECTIVES

The aim of this work is to analyze 245 patients treated with this technique in the Radiotherapy Oncology Service of Gomez Ulla Hospital, from 2004 to 2016, we will evaluate the relationship of the dosimetric parameters with the biochemical and local failure as well as the genitourinary and gastrointestinal toxicity derived from the technique. We will discuss if the results obtained are comparable to those reported in literature.

RESULTS

245 patients treated with LDR brachytherapy alone were recruited, the mean age of 68 years (49-82 years). The average Karnofsky index has been 99.43 (4.1). At diagnosis, 16.3% (40 patients of the total sample) presented perianal pathology, such as external hemorrhoids: 13.5% (33 patients), anal fissures: 1.6% (4 patients), anal fistulas: 1.2% (3 patients).

Of the entire sample, 24 patients (9.8%) had been diagnosed with a previous cancer process.

At the end of the study, there was only one deceased due to PC (0.4%) of the 245 patients who initiated the study, with the limitation that it was not possible to complete the follow-up of all the patients who were treated due to various causes, mainly monitoring in other centers or in the autonomous communities from which they came.

17 deceases were observed for causes outside the PC (stroke, second tumors, several comorbidities).

The median time to reach PSA Nadir was 3.75 years (2.2) and the median value of PSA Nadir was 0.2 ng/ml.

The results of biochemical failure-free survival were 88% and 78% at 5 and 10 years respectively. These data were slightly below those found in the literature, which led us to

consider possible causes such as underdosing or under-staging of patients who presented poor clinical evolution developing metastasis and biochemical failure in the first months after implantation.

After reviewing the biopsies of patients diagnosed in our center with poor evolution, it was observed that they had been under-staged in the diagnosis and belonged to an intermediate risk group that had benefited from other treatment techniques.

We performed a new analysis excluding 15 under-staged patients (intermediate risk with poor prognostic factors) and the results improved, obtaining a survival rate free of biochemical progression of 91.8% and 87.2% at 5 and 10 years respectively.

The overall survival data are 95.3% at 5 years and 89.2% at 10 years in the first analysis and 98.7% and 96% at 5 and 10 years respectively.

The specific cancer survival results were 99.4% at 15 years and 100% in the second analysis.

Survival free from local failure was the same in both analyzes: 95.3% was obtained at 5 years and 91.3% at 10 years.

Metastasis-free survival was 96.4% at 5 years and 99.5% at 8 years. It was very similar in both analyzes.

The relationship between D90 and D100 with the development of biochemical failure has been studied and it was found that patients who received higher mean doses were relapsed less: 160cGy (12.4) to D90 and 106.24Gy (11.10) to D100. Patients who did not present biochemical failure received 9.8Gy more (95% CI: 4.7-15) $p < 0.001$ for the D90 and 11.4G and more for the D100 (95% CI: 6.2-16.6) $p < 0.001$.

The relationship between D90 and D100 with the development of local failure has also been studied and it has been shown that fewer patients relapsed with higher average doses: 157.9cGy (17.11) at D90 and 106.16Gy (15.03) at D100. Patients who did not present biochemical failure received 7.43Gy more (95% CI 1.47-16.32) $p: 0.097$ for the D90 and 10.44Gy more for the D100 (95% CI 1.23 - 19.63) $p: 0.026$. Although for the D90 we did not reach statistical significance a clear relationship in this sense was observed.

The relationship between the D90 and D100 of the urethra and the development of genitourinary toxicity, shows that in the analysis without groups, with or without toxicity, the average dose received by 90% and 100% of the urethra was 118.77 (19,20) and 87,55 (21,43) Gy in patients who did present acute toxicity compared to 115,16 (25,10) and 83,35 (23,65) Gy in patients who did not present acute toxicity, with statistical significance with a 95% CI (2.52 - 9.75) $p: 0.004$ in D90.

When performing the D90 and D100 of the rectum with the development of gastrointestinal toxicity, statistical significance is observed between the mean dose for the D90 of the rectum and the development of toxicity the first month after implantation with a mean at the time of implantation of 37.53 (11.88) Gy, 44.62 (9.68) Gy for those who developed G1 toxicity and 36.80 (0) Gy for those who developed G3 toxicity with a $p:0.050$.

In patients who presented RAO, 23.8 seeds were used more than on average than in patients who did not develop the event, the difference in means being statistically significant (95% CI: 15.1-32.5) $p < 0.001$.

The frequencies of genitourinary toxicity of Grade 1 are 5% at three months and 10% maximum at 36 months.

Regarding gastrointestinal toxicity, they vary from 31.1% - 25.5% at 3 months (G1) and from 4.5% to 3.3% (G2-G3). The maximum peak of chronic toxicity was reached at 6 months, being 16.9% (G1) and 3.4% (G2-G3).

CONCLUSION

The results obtained in our series regarding survival and biochemical control are comparable to those published in the literature with patients with similar characteristics. We have found better results when we exclude intermediate risk patients from the sample. In subsequent studies it would be interesting to verify whether with averages of D90 doses of 160cGy (12.4) we improve the results of biochemical and local control. The toxicity results are acceptable and are not serious in any case.

Para comenzar a hablar de Cáncer de Próstata (CP) es fundamental definir qué es la glándula prostática, para qué sirve y cuáles son las bases moleculares que llevan a la proliferación anormal de las células del tejido prostático.

La próstata es una glándula del aparato urogenital masculino, está situada debajo de la vejiga, enfrente del recto y está atravesada por la uretra. De esta forma la orina sale de la vejiga, atravesando la próstata, hasta que se expulsa.

Su función principal es generar el fluido en el que permanecen los espermatozoides.

La próstata contiene las células que forman el líquido seminal que protege y nutre a los espermatozoides.

Esta glándula produce zinc, los antígenos específicos de la próstata, la espermina, magnesio, enzimas como las transglutaminasa o las fosfatasas ácidas, entre otras.

ANATOMÍA

La próstata consta de diferentes partes. Las más importantes son:

- El estroma fibromuscular: Forma la cápsula de la próstata.
- Zona transicional: Es el lugar donde se suele producir una de las patologías frecuentes, la hiperplasia. Se originan aproximadamente el 15% de los cánceres de próstata.
- Zona central.
- Zona periférica o marginal: Suele abarcar el 75 % de la superficie. En esta área es donde se suele desarrollar el cáncer de próstata con más frecuencia.

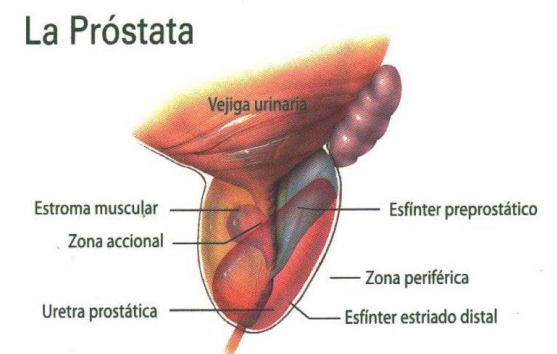


Figura 1 Anatomía de la próstata¹

La próstata recibe el aporte sanguíneo a través de la arteria vesical inferior que procede de la iliaca interna. De ella surgen ramas que van a las vesículas seminales, a la base de la vejiga y a la próstata.

El retorno venoso desemboca en la vena hipogástrica, vía vena vesical inferior y

plexo venoso hemorroidal, a través del plexo de Santorini.

La vena principal que atraviesa la próstata es la vena dorsal profunda del pene. En cuanto a la inervación autonómica procede del plexo pélvico.

Las células tumorales se pueden propagar, y esto puede ocurrir por extensión local, atravesando la cápsula donde se sitúan las estructuras neurovasculares, los conductos eyaculadores o en la región del cuello de la vejiga.

La invasión local puede progresar afectando las vesículas seminales, el cuello de la vejiga o invadir los músculos elevadores.

En cuanto a la diseminación sistémica puede ocurrir a través de los vasos linfáticos involucrando a los ganglios iliacos externos, hipogástricos, obturadores, presacros o por vía hematógena afectando huesos, pulmones o hígado.

El CP en particular, tiene avidez por los huesos, debido en parte a una interacción bidireccional, única entre las células del tumor y el estroma circundante.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Para conocer la historia natural del cáncer de próstata y cuál es la base de los tratamientos utilizados, es fundamental mencionar los factores moleculares y genéticos que se ven alterados en la carcinogénesis.

También están descritas en la literatura alteraciones en determinados genes que van a estar relacionados con la respuesta a tratamientos dirigidos tales como la Hormonoterapia o la Radioterapia.

²Su historia natural es poco conocida existiendo probablemente un cáncer latente muy prevalente³. El riesgo de hallar histológicamente un CP a lo largo de la vida es del 42%⁴. Esto es debido a que su crecimiento, en caso de ser progresivo, suele ser lento. Hasta ahora no existen signos clínicos, morfológicos o moleculares para distinguir entre el latente y el clínicamente significativo, aunque el desarrollo de la biología molecular aportará luz sobre este tema en los próximos años.

Lesiones que bajo el microscopio presentan una apariencia similar pueden contener sin embargo alteraciones en su ADN (mutaciones o modificaciones epigenéticas) distintas, y estas diferencias pueden condicionar la agresividad o el potencial metastático de cada tumor particular.

En los próximos años cabe esperar que los marcadores basados en el estudio de la

biología molecular del CP aporten nuevas herramientas diagnósticas para cubrir estas deficiencias; muchas de esas alteraciones en determinados genes ya están estudiados .

Shen y AbateShen⁵, han propuesto un modelo de progresión del adenocarcinoma de próstata en el que los diferentes estadios que experimenta un tumor en su desarrollo vienen acompañados de una serie de procesos tisulares y celulares que a su vez se pueden relacionar con cambios moleculares específicos. En la **Tabla 1** se explica brevemente la significación funcional de los distintos genes y rutas moleculares alterados en cáncer de próstata. Aunque no todas estas alteraciones ocurren siempre en todos los CP, ni su orden cronológico es siempre el indicado, este tipo de modelos sirven para asimilar los procesos y cambios moleculares responsables de la carcinogénesis.

Tabla 1. Progresión del cáncer de próstata. Se muestra los estadios de progresión, junto con los procesos celulares y tisulares que acompañan a estas etapas, así como los genes y rutas moleculares probablemente alterados en cada estadio. (Modificado a partir de Shen y Abate-Shen, 2010)

Estadios	Epitelio normal → PIN → Adenocarcinoma latente → Adenocarcinoma detectable clínicamente → Metástasis				
	Iniciación		Progresión		Tratamiento
Procesos	Inflamación. Daño oxidativo y en ADN. Acortamiento de telómeros.		Senescencia.	Reactivación de rutas implicadas en desarrollo.	Resistencia a la castración. Transición epitelio-mesénquima
Rutas y genes alterados	Reducción NKX3.1 Sobreexpresión de MYC Fusión TMPRSS2-ERG		Inactivación de PTEN	Activación de ERK/MAPK	Sobreexpresión de EZH2

Un estudio pionero ha demostrado que la especificidad y la sensibilidad de la determinación de los niveles de PSA mejora considerablemente si se tiene en cuenta la dotación genética de cada individuo. Gudmunsson y col.⁶ han identificado una serie de variantes genéticas asociadas significativamente con los niveles basales de PSA. La determinación del genotipo de los pacientes para estas variantes permitirá que el punto de corte para el análisis de este marcador sérico no sea único, sino personalizado para cada individuo.

La biología molecular está empezando a ofrecer herramientas clínicas útiles para el manejo de los pacientes con CP. En los próximos años el impacto de la caracterización molecular de los tumores sobre el tratamiento de esta patología aumentará de manera muy

considerable. A ello contribuirán decisivamente los resultados de los proyectos de secuenciación genómica del cáncer de próstata, liderados por Alemania y Canadá, e integrados en el ambicioso “Internacional Cancer Genome Consortium”, una iniciativa que tiene como objetivo la secuenciación completa de los genomas de los tumores de al menos 500 pacientes para cada uno de los 50 tipos tumorales más relevantes ⁷.

Se generará un catálogo de alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas que, correlacionadas con el curso clínico de los pacientes afectados por los tumores secuenciados, constituirán una herramienta muy valiosa para comprender mejor la enfermedad y generar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas moleculares con utilidad clínica.

DIAGNÓSTICO

Screening – Cribado Poblacional

Se han llevado a cabo programas de *screening* para el CP. El *screening* o cribado se refiere a pruebas realizadas para detectar una enfermedad en un determinado número de personas que no tienen ningún síntoma de enfermedad. Existen dos tipos de cribado, el **cribado poblacional o colectivo**, que es la exploración de varones asintomáticos (en riesgo), que suele llevarse a cabo como parte de un ensayo o estudio y es iniciado por el encargado del cribado; y la **detección precoz o cribado oportunista**, que conlleva la búsqueda de casos individuales, que son iniciadas por la persona objeto del cribado (paciente) o por su médico. El objetivo principal de ambos tipos de cribado-*screening* es reducir la enfermedad específica y la mortalidad general, pero también tiene como objetivo, mejorar la calidad de vida en el futuro de la persona que padece la enfermedad tumoral; la calidad de vida, expresada en años de vida ajustados por la calidad (AVAC), es muy importante⁸.

Es una realidad incuestionable que los programas de screening de CP que se han realizado basados en la determinación de PSA en sangre, han detectado muchos casos de CP asintomáticos, aunque también hay una evidencia de que un porcentaje importante de varones con CP asintomáticos detectados mediante screening de PSA tienen un tumor que no progresará o bien progresará lentamente, y permanecerá asintomático de por vida. Ambas situaciones se describen como “sobrediagnóstico” o “pseudoenfermedad”⁹

La tasa de sobrediagnóstico de CP incrementa el número de varones que van a ser sometidos a biopsia prostática y, por tanto, el número de pacientes con CP que van a ser detectados en el *screening* poblacional es elevado. En casi un 25 % de pacientes se aumenta

el número de biopsias prostáticas cuando se hace un *screening* de CP basado en determinaciones de PSA. La magnitud precisa del sobrediagnóstico asociada a un programa de *screening* para diagnóstico y tratamiento del CP es difícil de determinar, pero se estima que la tasa oscila entre el 17 y el 50 %¹⁰.

La detección del CP mediante *screening* ha generado un intenso debate dentro de la comunidad médica, que implica aspectos de diagnósticos y actitud terapéutica, lo que ha originado que en la actualidad los cánceres de próstata se traten de una forma muy distinta a como se hacía hace relativamente pocos años. Recientemente ha habido estudios que han puesto de manifiesto que, tras distintas recomendaciones de la United States Preventive Service Task Force (USPSTF) en 2012¹¹, el diagnóstico de cáncer de próstata ha disminuido de una forma importante. Lee *et al.*¹² refieren que, revisando la literatura publicada desde 2012 hasta finales de 2016, ha habido una disminución de las determinaciones de PSA y un descenso en la realización de biopsias prostáticas; esto ha llevado consigo una disminución en el diagnóstico de CP localizado, incluyendo tumores de bajo, intermedio y alto riesgo, lo que puede condicionar, según estudios preliminares, que sea posible que la carga tumoral del CP sea mayor en el momento de la presentación.

En el CP se han considerado como pruebas de *screening* la determinación en sangre de los niveles de PSA y la exploración del paciente, realizándose un tacto rectal para determinar las características de la próstata. Si estas pruebas están alteradas, se deben realizar pruebas complementarias para verificar si se trata de un CP o no. Si el CP es encontrado como consecuencia del *screening* basado en el PSA sérico o el tacto rectal, ello conllevaría un diagnóstico precoz de la enfermedad, con la consiguiente posibilidad de ser tratado este tumor en estadios menos avanzados.

Estas potenciales ventajas de diagnosticar y tratar un cáncer de próstata precozmente no siempre han resultado beneficiosas para el paciente; aunque también es cierto que es en estos estadios precoces de la enfermedad donde se puede realizar un tratamiento curativo. Si el CP está diseminado o avanzado localmente, es más difícil, en la actualidad, realizar una eliminación completa de las células tumorales. Para la toma de decisiones individuales de los pacientes, debemos tener en cuenta todo el conjunto de datos de los ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre el cribado.

En 2006, una revisión Cochrane no identificó pruebas suficientes para apoyar o desaconsejar el uso de cribado para el CP.

Una actualización de la revisión en 2010 incluyó tres ensayos adicionales. El metaanálisis de los cinco estudios incluidos en la revisión de 2010 concluyó que el cribado no

redujo significativamente la mortalidad específica por CP. En los últimos años se han publicado varios cambios en los estudios incluidos en la revisión de 2010 debido a la ampliación del tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios mencionados, que fundamentalmente son dos: el PLCO¹³ y el ERSPC¹⁴.

Ambos estudios coinciden en un aumento significativo de los casos diagnosticados de CP en el grupo del *screening* en comparación con el grupo control. En el PLCO, el porcentaje de casos detectados fue del 7,3 % en el grupo del *screening* frente al 6 % en el grupo control^{15 16} y en el estudio ERSPC el porcentaje de casos detectados en el grupo de *screening* fue del 8,2 % frente al 4,8 % del grupo control^{17 18}. Aunque publicaciones recientes hacen referencia a informes del Instituto Nacional del Cáncer, publicados en *Annals of Internal Medicine*¹⁹, donde se observa que hay beneficios similares en los dos estudios (ERSPC y PLCO), cuando se comparan pacientes con y sin *screening*, el *screening* estaba asociado con un riesgo menor de muerte por CP del 25-31 % en el estudio ERSPC y un riesgo menor de muerte por CP del 27-32 % en el estudio PLCO.

En conclusión podemos decir en base a estos estudios que el primer objetivo de los programas de *screening* de CP es la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata y, de esta forma, aumentar la duración de la vida. Otra finalidad importante del *screening* debiera ser la reducción de la enfermedad metastásica sintomática. El número de hombres que evita la muerte por CP mediante un programa de screening, después de 10 a 14 años, es muy pequeño. Sin embargo, Tosodikov *et al.*²⁰ consideran que existe una disminución del riesgo de muerte por cáncer de próstata en los pacientes sometidos a screening basados en la determinación de PSA, tanto en el estudio ERSPC (25-31 %) como en el estudio PLCO (27-32 %), aunque los beneficios del screening deben ser sopesados con el de los riesgos de dar la información al paciente y cuando se hace una toma de decisiones compartida.

Vickers²¹ considera que el screening basado en PSA reduce la mortalidad del cáncer de próstata, si los beneficios superan los riesgos del sobrediagnóstico y sobretratamiento, que dependen de la forma de llevar a cabo el screening. Así mismo, Vickers²¹ sugiere que el screening no se debiera realizar en hombres que tengan pocas posibilidades de beneficiarse del mismo, que incluyen a aquellos pacientes mayores de 70 años, y, además, considera que la biopsia prostática debiera hacerse solamente en hombres con cribado positivo y que tienen un riesgo alto de tener una enfermedad agresiva. Vickers²¹ señala que los pacientes con indicación de tratamiento por ser un CP localizado agresivo debieran ser tratados por cirujanos expertos, con dosis adecuadas de radioterapia o con una deprivación

ción androgénica. Catalana²² considera que el tratamiento del CP localizado reduce la mortalidad en comparación con la observación exclusiva y que el cáncer de próstata que no se detecta precozmente se diagnostica en pacientes con más morbilidades asociadas que dificultan determinadas opciones terapéuticas. (Tabla 2)

Tabla 2. Guías Clínicas de la EAU para Screening y diagnóstico precoz²³

Recomendación	NE	GR
No realizar determinaciones de PSA a hombres sin información sobre potenciales riesgos y beneficios	3	B
Ofrecer una estrategia individualizada a riesgo para detección precoz a hombre bien informado con un estado general y una expectativa de vida de, al menos, 10-15 años	3	B
Ofrecer determinación de PSA en hombres con riesgo elevado de tener cáncer de próstata: <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 50 años. • Edad > 45 años e historia familiar de CaP. • Hombres afroamericanos de edad > 45 años • Hombres con PSA > 1 ng/ml a los 40 años • Hombres con PSA > 2 ng/ml a los 60 años 	2b	A
Ofrecer una estrategia de riesgo adaptado (basado en determinaciones iniciales de PSA), con un seguimiento a intervalos de 2 años para aquellos con riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Hombres con PSA > 1 ng/ml a los 40 años • Hombres con PSA > 2 ng/ml a los 60 años Posponer el seguimiento a los 8 años en aquellos hombres sin factores de riesgo.	3	C
Decidir la edad en la cual el diagnóstico precoz de CaP debiera ser detenido basado en la expectativa de vida y estado general; hombres que tienen una expectativa de vida menor de 15 años tendrán improbables beneficios.	3	A

El comportamiento clínico del cáncer de próstata varía desde un tumor microscópico, bien diferenciado de poca importancia clínica, a un cáncer agresivo con potencial invasivo y metastásico. La forma de diagnóstico de CP hoy es diferente de la utilizada en la era pre-PSA. En el pasado, el CP era detectado por primera vez mediante un examen rectal digital (ERD) a causa de los síntomas urinarios. Actualmente, el CP suele ser asintomático, y se detecta con mayor frecuencia por una elevación del PSA.²⁴

Cuando es sintomático, el CP puede causar urgencia urinaria, nicturia, aumento de frecuencia y orina entrecortada; estos síntomas también están presentes en los hombres con Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP), y con mayor frecuencia de deben a esta causa. La disfunción eréctil siempre debe despertar la sospecha de patología de la glándula prostática. El crecimiento de la glándula puede invadir el tejido periprostático en el que se encuentra el paquete neurovascular que participa en la función eréctil.

La hematuria y la hematospermia son presentaciones poco frecuentes de CP, pero su presencia en los hombres de edad debe llevar a su consideración en el diagnóstico dife-

rencial. Un pequeño porcentaje de hombres presentan síntomas de la enfermedad metastásica (por ejemplo, dolor óseo o, en raras ocasiones, compresión de la médula espinal).

Es importante destacar que en este órgano se suelen producir y desarrollar principalmente tres enfermedades además del cáncer de próstata, que es el tema que nos ocupa, con las que es importante realizar un buen diagnóstico diferencial ya que, como vamos a ver, producen sintomatología urinaria similar :la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la prostatitis.

Los pasos a seguir ante la sospecha de un CP, son:

Elevación del PSA (antígeno prostático específico)

Aunque el nivel sérico de PSA es un marcador específico de la próstata, las elevaciones pueden ser causadas tanto por el cáncer como por patologías benignas como la hiperplasia prostática benigna (HBP). Si bien, el tejido de la próstata maligno genera más PSA que la hiperplasia, probablemente a causa del aumento de la celularidad asociada con el cáncer ya que el tejido canceroso de la próstata puede alterar la barrera sanguínea, aumentando aún más la concentración sérica de PSA.

A pesar de ello, existe un solapamiento significativo en los valores séricos de PSA que acompañan el CP y la HBP, en particular cuando estos valores se encuentran entre 4 y 10 ng/ml.^{25 26}.

- PSA > 10 ng/ml: se recomienda la biopsia de próstata. La probabilidad de encontrar CP es mayor del 50%. En varias series, cuando la concentración sérica de PSA es superior a 10 ng/ml aumenta la probabilidad de encontrar extensión extraprostática de 24 a 50 veces.
- PSA 4 a 10 ng/ml: en un intento de aumentar las posibilidades de encontrar tumores órgano confinados, suele recomendarse la biopsia de próstata, independientemente de los resultados del ERD. Sin embargo, la especificidad es menor y sólo aproximadamente uno de cada cinco biopsias diagnosticará un cáncer.
- PSA < 4 ng/ml: el manejo de los hombres en este rango es menos clara, la mayoría tendrá biopsias negativas, sin embargo, un número considerable de hombres con CP tienen un PSA por debajo de 4,0 ng/ml. También hay una mayor probabilidad de encontrar tumores órgano confinados cuando la concentración sérica de PSA es menor de 4,0 ng/ml. Estos hallazgos llevaron a la NCCN a modificar sus directrices en los últimos años, recomendando que la biopsia de próstata en hombres con un PSA sérico tan bajo como 2,6 ng/ml, si la tasa de aumento de los niveles séricos de PSA

(velocidad PSA) es $\geq 0,75$ ng/ml por año²⁷. Con el fin de mejorar el rendimiento han surgido otros conceptos como la velocidad de elevación de PSA y el tiempo de duplicación.

La velocidad de PSA (PSAV)

Definida por una fórmula que requiere al menos 3 determinaciones de PSA a lo largo de dos años seguidos. Se ha demostrado que la velocidad de PSA se asocia con la agresividad del CP. Un aumento superior a 2 ng/ml al año se considera una característica de alto riesgo.

Tiempo de duplicación del PSA (PSADT)

Tiene valor predictivo después de los diferentes tratamientos. Existen varias tablas para su cálculo, siendo una de las más empleadas la que proporciona el Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) en su página web ([www/mskcc/org](http://www.mskcc.org)).

Examen digital rectal de la próstata (EDR)

El EDR continúa siendo una herramienta importante en el diagnóstico y en la estadificación tumoral (**Figura 2**). Este examen puede detectar tumores situados en la parte posterior y lateral de la glándula prostática. Los tumores no detectados incluyen del 25 al 35% que se producen en otras partes de la glándula y el estadio T1, que no es palpable, por definición.

El valor predictivo positivo (VPP) de un tacto rectal anormal para el CP varía de 5 a 30%. A pesar de este valor relativamente bajo de un tacto rectal anormal, todos los hombres con induración, asimetría, o nódulos palpables de la glándula de la próstata requieren nuevos estudios diagnósticos para descartar el CP, especialmente si son mayores de 45 años o tienen otros factores de riesgo.

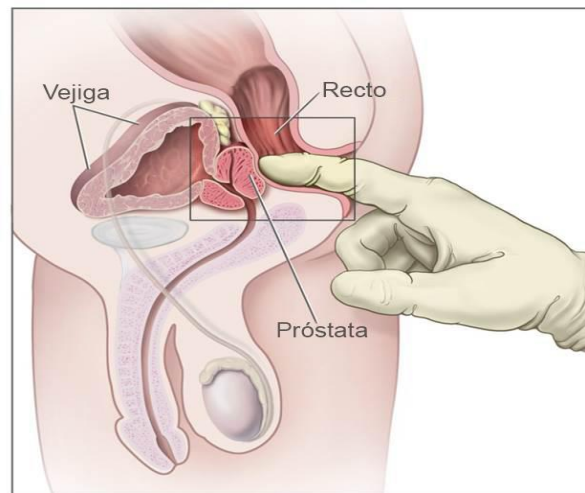


Figura 2. TR = tacto rectal. NIDDK Prostate Enlargement. ²⁸

Densidad de PSA

Uno de los elementos argumentados para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con tacto rectal negativo y antígeno <10 ng/mL incluye la densidad del antígeno que se define como la relación que guarda el valor del antígeno con el volumen prostático total. Se ha demostrado que este puede ayudar a predecir positividad en las biopsias, disminuir el número de biopsias innecesarias y predecir la agresividad del mismo.²⁹

Ecografía transrectal (ETR)

Se puede utilizar para evaluar anomalías detectadas por tacto rectal. Sin embargo, la biopsia de próstata se recomienda, independientemente de los resultados de la ecografía, ya que la ETR puede perder un número considerable de los tumores. Los cánceres suelen ser hipoecoicos, pero algunos pueden ser hiper o isoecoicos, dando lugar a falsos estudios negativos. La principal utilidad de la ecografía es guiar la biopsia de próstata y proporcionar una evaluación del tamaño de la glándula. La ETR también puede ser mejor que el tacto rectal en la detección de invasión de vesículas seminales.

Biopsia de próstata

La biopsia de próstata es el “*gold standard*” para el diagnóstico del CP. La biopsia transrectal es una técnica relativamente sencilla que se realiza generalmente con anestesia local o sedación. Consiste en la toma generalmente de 10-12 muestras de diferentes zonas

de la glándula prostática.^{30 31}

La Biopsia perineal guiada mediante Fusión RMN-ECO nos ofrece un información mucho más precisa sobre las zonas sospechosas de cáncer de próstata que debemos biopsiar. El 59% de los hombres en los que se habían realizado previamente 2 o más biopsias y habían resultado negativas (Biopsias con la técnica clásica), al realizar una Biopsia perineal guiada mediante Fusión fueron diagnosticados de cáncer.³²

Marcadores en suero y orina

Ya que los biomarcadores en suero y orina están siendo objeto de estudio en los últimos años para la detección precoz del CP, explicaremos a grandes rasgos de dónde surge esta idea y cuál es el objetivo y las limitaciones en la estandarización de los mismos.

La historia del manejo del cáncer de próstata (CP) se divide académica y asistencialmente en dos épocas: la pre-PSA y la post-PSA. Sin embargo, pese a sus virtudes en el diagnóstico y seguimiento del CP ya mencionadas, las cuales no podemos ni debemos menospreciar para no volver a las limitaciones de la época pre-PSA, tiene una serie de problemas que orbitan todas en su falta de especificidad como marcador. Ello ha generado en la esfera del diagnóstico una excesiva indicación de biopsias prostáticas (Bx) innecesarias, al no poder diferenciar el CP de patologías tan prevalentes como la hipertrofia benigna de próstata (HBP) o como los distintos tipos de prostatitis.

Por otro lado, la literatura de biomarcadores en CP es difícil de abarcar; muy pocos biomarcadores llegan a estar disponibles comercialmente. Ello se debe a la propia heterogeneidad del CP y a la falta de estrategias eficientes para determinar qué biomarcadores justifican la gran inversión de tiempo y dinero necesarios para el desarrollo del ensayo, la optimización y la demostración de la solidez analítica. Actualmente, al desarrollo de biomarcadores se le exige una metodología similar en exigencia al desarrollo de fármacos.

En su desarrollo, los biomarcadores pueden ser testados en diferentes facetas de la enfermedad, pero el marcador perfecto, que ya se adelanta que está por llegar en CP, debería abarcar siete facetas de la misma: predisposición a padecerla, rentabilizar su *screening* para disminuir la mortalidad por la misma, discernir qué es cáncer de qué no es cáncer, capacidad pronóstica, de predicción y de monitorización de la enfermedad, y, por último, farmacogenómica, prediciendo la respuesta a la terapia o el riesgo de reacciones adversas a una determinada dosis.

En los dos últimos años, la competencia comercial y la evidencia de mejorar los resultados de precisión diagnóstica en CP ha hecho que surja la evolución natural de lo que anteriormente eran marcadores moleculares únicos (por ejemplo, PCA3) a paneles que combinan determinados parámetros moleculares que sinérgica y complementariamente son añadidos a variables clínicas de reconocido peso predictivo, como el propio PSA, el volumen de la próstata o los antecedentes familiares (por ejemplo, 4Kscore, SelectMDx), en lo que se ha venido a denominar nueva generación de biomarcadores en CP.

Por otro lado, la creciente importancia de la resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMNmp) en el diagnóstico y caracterización pronóstica y espacial del CP con su estimación PIRADS (acrónimo para el sistema de información y datos de la efectación patológica de la glándula prostática) de la que se profundizará en el apartado de estadificación por RMN, ha hecho que prácticamente todos los biomarcadores se postulen para estudios en combinación con la misma o para seleccionar los casos en los que aquella esté más indicada y optimizar así su uso.

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza el sistema de estadificación de la AJCC 2016 Octava edición ³³. A los pacientes se les asigna un estadio clínico, y un estadio patológico después de la Prostatectomía Radical (PR). Se evalúa la extensión de la enfermedad local (estadio T), si existe o no afectación de los ganglios linfáticos regionales (N), y si existen metástasis (M).

Extensión local

Además de un EDR y la ETR con biopsia, hay que destacar el papel de la RM Multiparamétrica (RMNmp): combina imágenes ponderadas por difusión, con contraste dinámico mejorado Secuencias, o espectroscopia con secuencias convencionales ponderadas en T2. Con una combinación de secuencias de imágenes anatómicas y funcionales para identificar regiones sospechosas en la próstata, la RMNmp pre-biopsia tiene el potencial de mejorar la detección del cáncer de próstata y la estratificación del riesgo a través de esta técnica.³⁴

El desarrollo de la RMN multiparamétrica ha sido determinante, porque aumenta la eficacia de la ecografía transrectal. El poder fusionar imágenes de la RMNmp a la ecografía transrectal aumenta el rendimiento diagnóstico del CP³⁵.

Existen estudios que sugieren que la RMNmp puede detectar tumores agresivos con un VPN (Valor Predictivo Negativo) y VPP (Valor Predictivo Positivo) que varían del 63 al 98 % y del 34 al 68 %, respectivamente³⁶. Algunos autores proponen realizar sistemáticamente una RMNmp antes de la biopsia prostática^{37 38}. Schoots *et al.*³⁹ sugieren en un metaanálisis que la biopsia prostática con imágenes de la RMNmp tiene una tasa más alta de detección de CP clínicamente significativo comparado con la biopsia prostática transrectal convencional (sensibilidad 0,91 vs. 0,76) y una tasa más baja de detección de CP insignificante (sensibilidad 0,44 vs. 0,83).

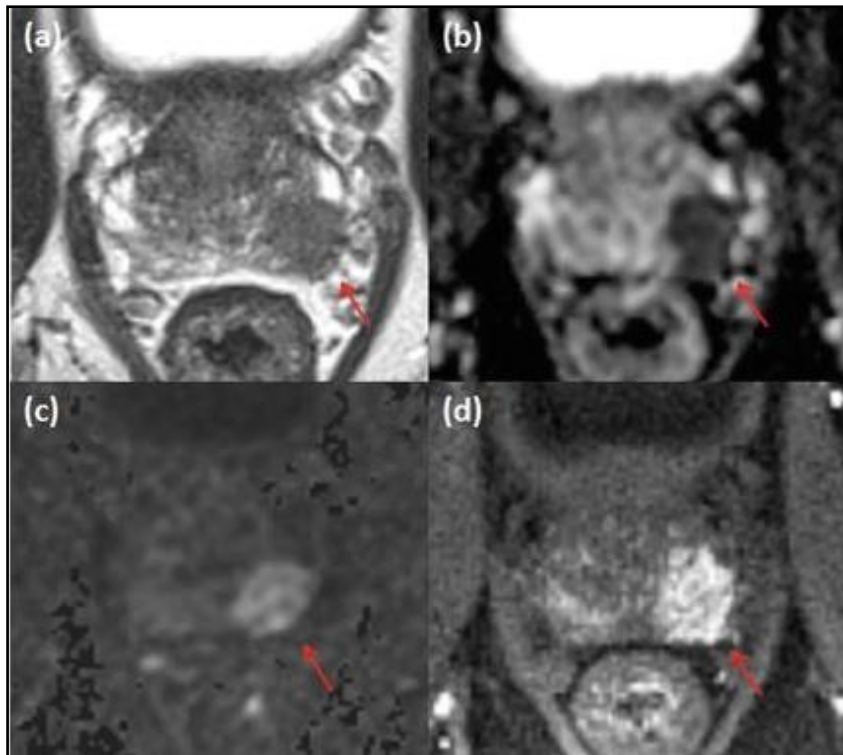


Imagen 1. Varón naïve de biopsia de 76 años de edad con un PSA de 6.2 se sometió a mpMRI demostrando un Likert puntuación de la escala de sospecha de 5/5 en la lesión posterolateral izquierda a zona periférica media: T2WI (a), ADC(b), DWI (valor b 1500) (c) y DCE (punto de tiempo único (d)). Biopsia sistemática demostrada de Gleason. Cáncer de próstata con puntuación 6 (3 + 3), mientras que la biopsia dirigida a IRM demostró cáncer con puntuación 8 de Gleason (4 + 4) en 4/4 núcleos. La flecha roja apunta a la lesión.⁴⁰

Estimación del PI-RADS

PI-RADS es un acrónimo para el sistema de información y datos de la próstata, definiendo estándares de utilidad clínica de alta calidad para la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI).

La asignación a un estudio de un valor de PI-RADS se realiza por la combinación de los distintos hallazgos de las secuencias en función de la localización de las lesiones. Las secuencias T2 y difusión tienen mucha más importancia que la secuencia dinámica con contraste, que juega un papel inferior y que puede únicamente cambiar mínimamente la puntuación de algunas lesiones. El realce difuso (no focal) con alteración de señal en T2 y difusión se puede ver en prostatitis. El hecho de que una lesión no tenga el típico realce precoz no añade por sí misma mucha información.

Esta clasificación da mucho más peso a la difusión en la zona periférica que al T2 y al dinámico. Únicamente si la difusión tiene una puntuación de 3 y el realce es positivo puede subir a 4 el valor del PI-RADS (**Tabla 3**)

Tabla 3. Escala de PI-RADS²³

PI-RADS 1	Probabilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 2	Probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 4	Probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 5	Probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo

Evaluación de los ganglios linfáticos regionales

En los hombres con CP, una evaluación precisa de los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico es importante tanto para el pronóstico como para el tratamiento adecuado.

Los estudios de imagen (TC y RM) que se basan en criterios de tamaño no son una herramienta fiable para la evaluación de los ganglios linfáticos regionales hasta que miden más de 1 cm. Además, la frecuencia al diagnóstico de ganglios positivos es baja en los pacientes sin sospecha de enfermedad avanzada. En los últimos años se han implementado dos nuevas técnicas con una alta sensibilidad y especificidad. Son:

PET/TC con 18F-colina

Este radiofármaco ha demostrado superioridad en la detección de ganglios linfáticos patológicos y metástasis a distancia con respecto a otras modalidades diagnósticas. Los tejidos enfermos presentan un aumento en la captación o acúmulo de este radiofármaco. La 18F-colina es muy superior al radiofármaco PET más utilizado, la 18F-FDG, en la detección de este tipo de cáncer. Se suele pedir esta prueba a pacientes ya tratados de cáncer de próstata, con elevación de los niveles en sangre del PSA y con otras pruebas de imagen negativas como gammagrafía ósea o TC.

PET/TC con 68Ga-PSMA

El PSMA es un antígeno prostático específico de la membrana que está presente en el tejido prostático normal, pero aumenta su concentración en el tejido enfermo. Es un prometedor biomarcador no solo utilizado en el diagnóstico sino también con potencial terapéutico. Al poderse marcar con 68Ga, se convierte en un detector muy eficaz de zonas en las que haya recidivas o recaídas locales, ganglios linfáticos afectados y metástasis a distancia.

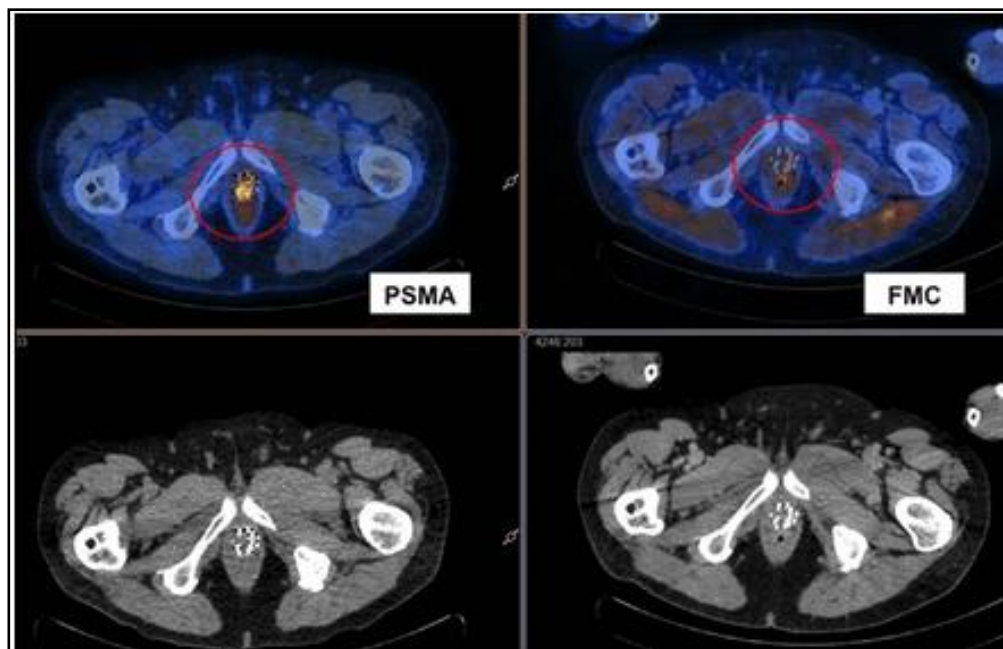


Imagen 2⁴¹. Varón de 70 años con cáncer de próstata Gleason 7 tratado con radioterapia que presentó un aumento en el nivel de PSA (8.9) y un tiempo de duplicación de PSA de 9.5 meses. La exploración con 18FDG fue negativa, mientras que la exploración con 68Ga-PSMA demostró una captación intensa en la próstata (valor máximo de captación estandarizado, 4,5). La Biopsia posterior confirma la recaída local

Existen estudios que sugieren ventajas de este trazador con respecto a la 18F-colina sobre todo en niveles más bajos de PSA. Lo que sí está claro es que algunas imágenes que no son visibles en otras modalidades son detectadas gracias a este nuevo radiofármaco. Esta ventaja se sigue investigando y evaluando.⁴² Ambas opciones mencionadas tienen un elevado coste de producción y en muchos lugares aún no están disponibles. Mientras se generaliza su uso, los profesionales implicados debemos prepararnos para estar al día con estos avances informándonos y comprendiendo el potencial de estas técnicas.

Metástasis a distancia

La gammagrafía ósea nos permite descartar la presencia de metástasis óseas. El rendimiento de la gammagrafía ósea en hombres con valores de PSA sérico inferiores a 10 ng/ml es muy baja pero la combinación del Gleason, el PSA sérico y el estadio clínico suele ser particularmente útil para predecir la probabilidad de que la exploración sea positiva. Algunos investigadores han sugerido que no sería necesaria realizar la gammagrafía ósea realizarla en un paciente con diagnóstico reciente de T1/T2, bajo valor de PSA sérico, y una puntuación Gleason de seis o menos.

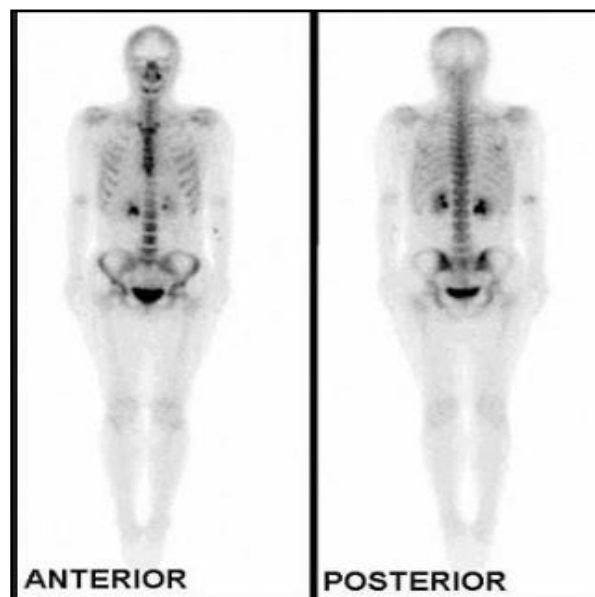


Imagen 3. Gammagrafía ósea en paciente con cáncer de próstata⁴³

Esta técnica se está viendo reemplazada en la práctica clínica habitual ya que como he mencionado su sensibilidad y especificidad es baja para PSA menores de 10ng/ml, no obstante ya que muchos de los centros hospitalarios no disponen de PET TAC, PET Colina o PET/TC con 68Ga-PSMA, en la mayoría de los casos sólo se solicita cuando existe una alta sospecha de afectación ganglionar o a distancia y el TAC y la GGO son negativos.

FACTORES PRONÓSTICOS

En la actualidad, el índice de Gleason y el nivel de PSA sérico antes del tratamiento se utilizan junto con el estadiaje clínico del tumor, para la estratificación del riesgo en la predicción de extensión de la enfermedad y en el pronóstico de la misma^{44 45}

Gleason

Este factor es el más importante para el riesgo de metástasis (Gleason 2-5: riesgo del 14%, Gleason 6: 32%, Gleason 8: 75% y del 100% para los Gleason 10), la supervivencia global (SG) y supervivencia (SCE) causa específica. La probabilidad de encontrar la enfermedad más avanzada en la cirugía está directamente relacionada con la puntuación de Gleason del tumor en la biopsia original. Múltiples estudios han demostrado su valor pronóstico⁴⁶. Los dos patrones primario y secundario más predominantes en la biopsia (cada uno evaluado del 1 al 5) se suman para dar una puntuación total, extrayéndose una puntuación del 2 al 10. La gran mayoría de las biopsias con aguja detectan un grado de Gleason mayor o igual a 6.⁴⁷

- Gleason ≤ 6 Bien diferenciado
- Gleason 7 Moderadamente diferenciado
- Gleason 8-10 Pobrementemente diferenciado

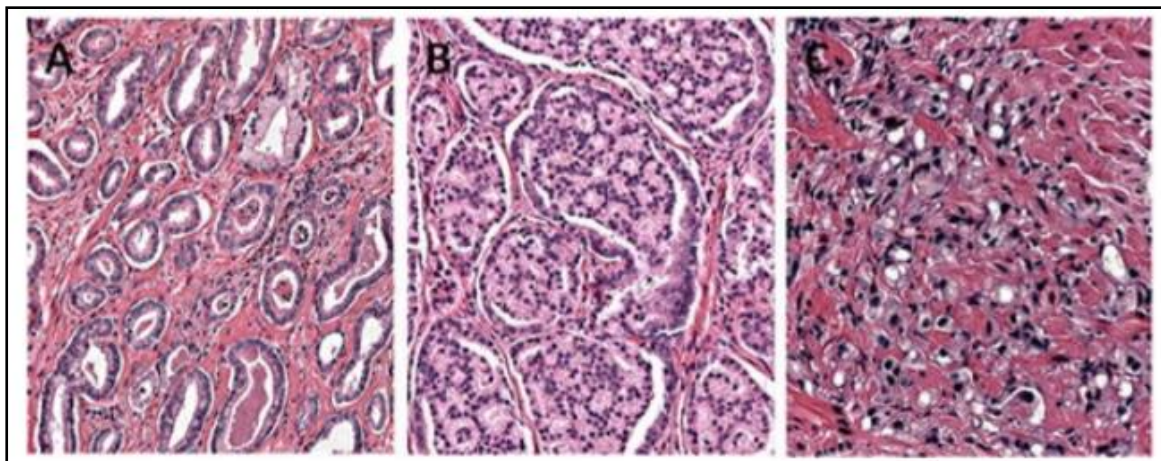


Imagen 4.(A) Los cánceres de grado bajo están compuestos por acinos glandulares discretos bien formados que se distribuyen dentro del estroma fibromuscular. El tumor en (a) representa el patrón de Gleason 3 (H&E, 200 \times). (b, c) Los patrones de cáncer de alto grado muestran grados variables de fusión glandular y acinos mal formados. El tumor en (b) (H&E, 200 \times) muestra fusión glandular (patrón de grado de Gleason 4), mientras que el tumor en (c) (H&E, 400 \times) muestra ausencia de acinos bien formados con células tumorales infiltradas como cordones (Gleason patrón 5)⁴⁸

Estadía

Constituye un probado predictor de supervivencia. El hallazgo más ominoso es que los ganglios linfáticos sean positivos, seguido de la invasión de las vesículas seminales (vvss). También se ha observado que la probabilidad de permanecer libre de enfermedad, se relaciona con la extensión extraprostática y/o los márgenes positivos en la cirugía.

Niveles séricos de PSA

A medida que aumenta el PSA pretratamiento, la probabilidad de encontrar enfermedad extraprostática aumenta.

Invasión perineural

La invasión perineural (PNI) en la biopsia predice la existencia de extensión extraprostática en el momento de la prostatectomía.

Algoritmos predictivos

Se han desarrollado diferentes métodos de integrar los factores pronósticos citados con anterioridad con el fin de establecer diferentes resultados ⁴⁹Los nomogramas de Partin elaborados en 1993 con su última actualización en 2007 combinan el estadio, los niveles de PSA y el grado Gleason. Predicen con una precisión del 95% la probabilidad de enfermedad órgano-confinada, la extensión extracapsular, la afectación de vesículas seminales y la afectación ganglionar. El grupo del MSKCC desarrolló un modelo añadiendo a los factores anteriores el uso o no de hormonoterapia neoadyuvante y la dosis de radioterapia administrada que permitía predecir la supervivencia libre de a 5 años en pacientes con estadios T1c-T3NxM0.

Roach ⁵⁰desarrolló unas fórmulas sencillas y de fácil uso para estimar el riesgo de extensión extracapsular (EEC), de afectación de las vesículas seminales y de afectación ganglionar. Han sido validadas en estudios de la RTOG pero su valor predictivo está limitado al no incluir otros factores pronósticos como el estadio tumoral T.

- Riesgo de EEC = $3/2 \text{ PSA} + ([\text{GS}-3] \times 10)$.
- Riesgo de afectación de VVSS = $3/3 \text{ PSA} + ([\text{GS}-6] \times 10)$.
- Riesgo de afectación ganglionar = $2/3 \text{ PSA} ([\text{GS}-6] \times 10)$.

Grupos de riesgo

La combinación de variables pre tratamiento como el estadio T, el nivel de PSA y el Gleason con valor pronóstico establecido, ha permitido definir tres grupos de riesgo que predicen la probabilidad de recidiva después del tratamiento local a diez años: 15% para los tumores de bajo riesgo, 50% para los de riesgo intermedio y del 70% para los de alto riesgo.

Estos grupos de riesgo se emplean para seleccionar las opciones de tratamiento más apropiadas para cada paciente, nos permite determinar el comportamiento biológico del tumor y predecir la probabilidad de recaída bioquímica tras un tratamiento local ⁵¹.

Las dos clasificaciones más usadas para elaborar los grupos de riesgo son las de la Guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la publicada por D'Amico⁵².

Tabla 4. Modelo de grupos de riesgo. ⁵³

Según criterios del <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN)	
Muy bajo riesgo	cT1c, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml, < 3 cilindros de biopsia positivos con afectación de ≤ 50 % de cada cilindro, y una densidad de PSA $< 0,15$ ng/ml/g
Bajo riesgo	cT1-T2a, Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio	cT2b-T2c o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml
Alto riesgo	T3a, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml
Muy alto riesgo	cT3b-4
Metastásico	Cualquier T con N1 o cualquier T y N con M1
Según criterios de D'Amico	
Bajo riesgo	cT1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio	cT2b o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml
Alto riesgo	cT2c-T4, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml

ESTRATEGIA TERAPEÚTICA Y VALORACIÓN DE TRATAMIENTO

⁵⁴ La elección del tratamiento óptimo de los pacientes con CP depende de varios factores:

- Por un lado, de los factores clínicos que identifican el riesgo de afectación extra-prostática, fundamentalmente estadio clínico (TNM), grado histológico (puntuación de Gleason) y nivel sérico de PSA previo al tratamiento;

- b. Por otro lado, de la edad, estado general del paciente y comorbilidades asociadas, factores todos ellos que nos permiten determinar la esperanza de vida del paciente
- c. Finalmente, y no menos importante, de los resultados de cada tratamiento y sus potenciales efectos secundarios, que ajustados a los factores anteriores, nos permiten determinar su impacto en la calidad de vida del paciente.

De forma genérica:

- Los pacientes de **bajo riesgo** serían candidatos a tratamientos radicales locales :cirugía, radioterapia , braquiterapia o vigilancia activa
- En los de **riesgo intermedio** tendrían cabida planteamientos de cirugía (con posible radioterapia adyuvante según hallazgos postoperatorios) o radioterapia a dosis altas con o sin hormonoterapia de ciclo corto) según los factores de riesgo presentes, incluso Radioterapia combinada con braquiterapia como sobreimpresión.
- En los pacientes de **alto riesgo** el planteamiento inicial se basa en la combinación de radioterapia a dosis alta en combinación con hormonoterapia prolongada (2-3 años)
- Finalmente en los pacientes con **enfermedad avanzada o metastásica** el tratamiento de elección es la hormonoterapia de forma indefinida o tratamientos moleculares dirigidos a pacientes resistentes a la castración, como son Abiraterona, Enzalutamida, Apalutamida o Radium 223.

ANÁLISIS DE RESULTADOS. DEFINICIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICO

En el CP, al analizar y comparar los resultados de las diversas modalidades de tratamiento en los diferentes grupos de riesgo, además de las definiciones de supervivencia global, supervivencia cáncer específica, metástasis a distancia o control locorregional, se admite de forma consensuada y legítima la definición de recidiva bioquímica (FB) (aumento de PSA en ausencia de enfermedad metastásica demostrable) como variable de respuesta para definir el fracaso del tratamiento en enfermedad localizada. En este contexto hay que tener en cuenta que un aumento de PSA tras tratamiento radical puede no traducirse en la aparición de metástasis durante muchos años, por lo que se considera incierta la correlación entre recidiva bioquímica y mortalidad cáncer específica.

La definición de recidiva bioquímica (FB) depende de la modalidad de tratamiento radical.

Tras prostatectomía radical (PR): El criterio más ampliamente aceptado para definir FB es un aumento de PSA $\geq 0,2$ ng/ml confirmado mediante una segunda determinación separada al menos 4 semanas.

Tras Radioterapia Externa (RTE) y Braquiterapia: La definición es algo más complicada, ya que puede quedar tejido prostático normal siendo poco probable que los niveles de PSA caigan a valores indetectables como ocurre tras PR. Para estandarizar, en 1996 la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) alcanzó el primer consenso en la definición de FB tras RT como la presencia de 3 ascensos consecutivos de PSA sobre su nivel nadir alcanzado tras RT. En 2005 tuvo lugar la segunda conferencia consenso en la que se estableció el criterio de “**Phoenix**” para FB como un aumento de PSA de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA tras RT ⁵⁵Esta definición es la que en la actualidad se considera estándar tras RT con independencia de si se asocia o no a hormonoterapia.

Para finalizar esta introducción sobre las nociones básicas que debemos conocer en cuanto a anatomía, diagnóstico, factores predictivos, grupos de riesgo y opciones de tratamiento, es fundamental antes de hablar en profundidad de la Braquiterapia hacer una breve reseña histórica sobre los orígenes de esta técnica.

El término braquiterapia procede del griego “braqui” que significa “cerca de”.

Pese a que las primeras descripciones de la braquiterapia en cáncer de próstata corresponden a los franceses Octave Pasteur y Paul Degrais en 1914 ⁵⁶, tuvo sus máximos referentes en esa época en los EEUU, aunque tengamos que remontarnos a los años previos a la 1ª Guerra Mundial.

Al producirse el radium en Europa, pocos médicos disponían en los EEUU de facilidad para adquirir dicho elemento, hasta 1913, año en el que la industria americana inició su producción. Hugh Hampton Young, urólogo, iniciador de la prostatectomía radical transperineal en 1904, se interesó por el radium para tratar cánceres de próstata inoperables en su hospital, el John Hopkins de Baltimore, consiguiendo 102 mg de radium en 1915. Este autor desarrolló una compleja técnica endocavitaria introduciendo el radium, encapsulado en platino y goma para filtrar los rayos α y β , en la uretra, la vejiga y el recto, así como también colocando otra fuente externa suspendida sobre el periné. De este modo el tumor prostático quedaba rodeado por fuentes de radium que se iban colocando en diferentes se-

siones hasta alcanzar de 3.000 a 4.000 mgh ⁵⁷. Young describió buenos resultados al constatar espectaculares regresiones tumorales con alivio del dolor y de la obstrucción. Entre 1915 y 1917 utilizó el radium para tratar cánceres de próstata alrededor de 500 veces.

La braquiterapia del cáncer de próstata utilizando radium y radón que se empleaba en las primeras décadas del siglo XX declinó hacia 1935. En los años 70, de nuevo el Memorial Hospital de Nueva York con Basil Hilaris y Willet Whitmore desarrolló la técnica de implantes

de semillas en la próstata, aunque a través del abordaje quirúrgico suprapúbico, lo que permitía la inserción de las semillas en la próstata bajo visión directa ⁵⁸. Pero fue en 1983 cuando Hans Holm de la Universidad de Copenhague inició la realización de implantes sin la necesidad de cirugía, guiándose por la imagen obtenida a través de ecografía transrectal ⁵⁹. Y en 1985 fueron Blasko y colaboradores, en Seattle, quienes perfeccionaron la técnica ⁶⁰. Todos utilizaron implantes permanentes con semillas de I-125

En los últimos años se han fabricado también semillas de Pd-103 y de Cs-131, que emiten fotones de energías ligeramente superiores a las de I-125, lo que permite obtener respuestas biológicas diferentes que pueden ser favorables en determinadas variedades histopatológicas tumorales. Además de las semillas de Iridio 192 utilizadas para Braquiterapia HDR como se verá posteriormente en detalle.

SITUACIÓN ACTUAL

EPIDEMIOLOGÍA

⁶¹La Sociedad Española de Oncología Médica con motivo del Día Mundial del Cáncer, recoge los datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer en España ⁶²

El propósito de este informe es ofrecer a los profesionales sanitarios, investigadores y la población en general los datos más actualizados sobre el cáncer en nuestro país.

Para la elaboración de este informe se revisa la bibliografía científica más relevante, los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)^{63 64}, por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, y por los grupos cooperativos EUROCORE (EUROCORE-5)⁶⁵ y REDECAN ⁶⁶(Red Española de Registros de Cáncer).

Las estimaciones presentadas se realizan a partir de los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante la plataforma *The Global Cancer Observatory* (GCO), que reúne los esfuerzos de los distintos proyectos de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) entre los que se encuentran GLOBOCAN, *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5); *International Incidence of Childhood Cancer* (IICC); además de *Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America* (SurvCan) y a partir de los datos que proyecta el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

Otros datos relevantes para España están disponibles en la página web del instituto de Salud Carlos III.

INCIDENCIA

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN ⁶⁷ y GLOBOCAN, de la OMS). El número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas, alcanzando los 29,5 millones en 2040. (Figura 3)

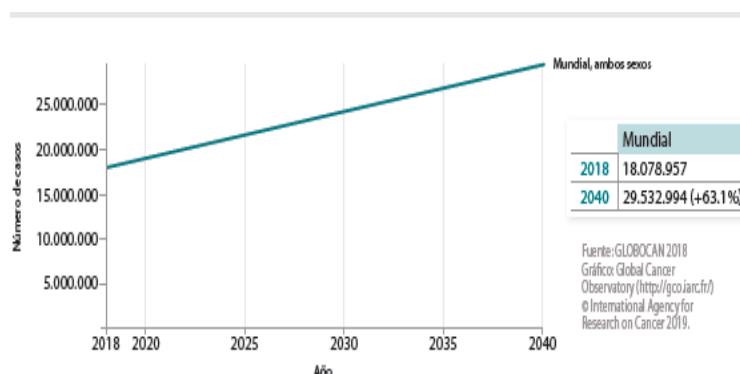


Figura 3. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040 en ambos sexos.⁶¹

La incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y en un periodo de tiempo determinados. Puede expresarse como el número absoluto de casos nuevos en un año o como el número de casos nuevos por 100.000 personas por año.⁶⁸

Los tumores más frecuentes a nivel mundial en 2018 fueron los de pulmón, mama, colorrectal, próstata, y estómago . **(Figura 4)**

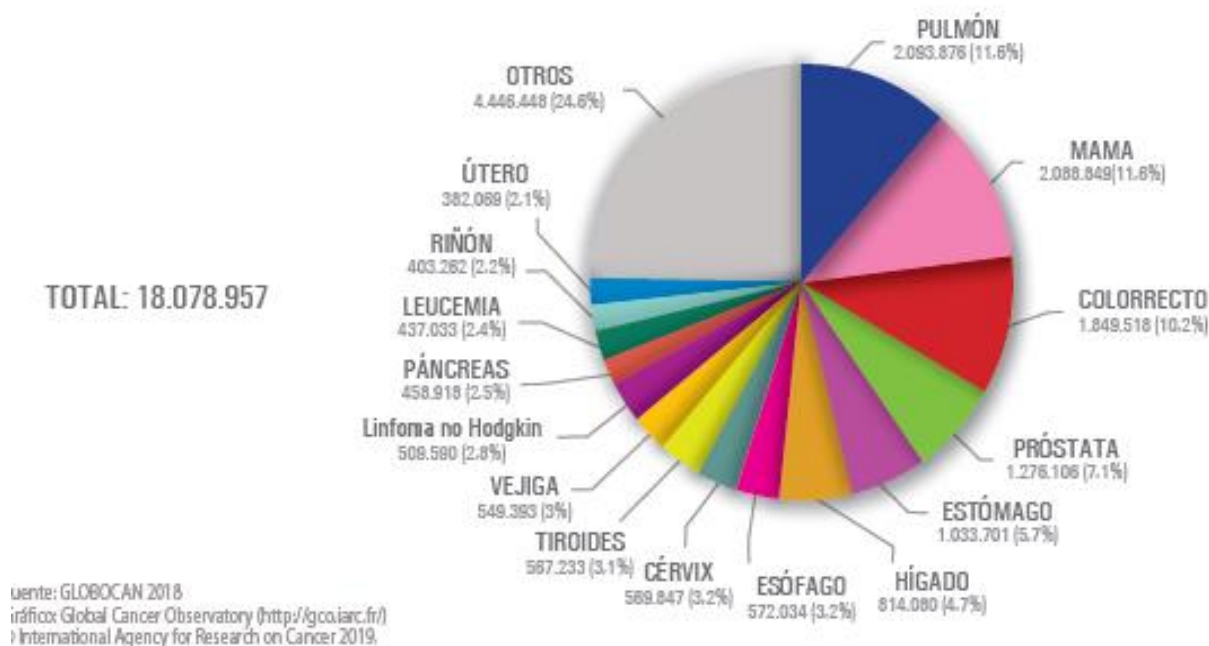


Figura 4. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos.⁶¹

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2019 serán los de colon y recto (44.937 nuevos casos), próstata (34.394), mama (32.536), pulmón (29.503) y vejiga urinaria (23.819). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no Hodgkin, y los cánceres de cavidad oral y faringe, páncreas y estómago.

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en varones en España en 2019 serán los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria. A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los de cavidad oral y faringe, riñón, hígado y estómago, los

linfomas no hodgkin y el cáncer de páncreas, todos ellos con más de 4.000 casos al año.

(Tabla 5)

Tabla 5. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2019 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).⁶¹

TIPO TUMORAL	N
Cavidad oral y faringe	6.049
Esófago	1.936
Estómago	4.863
Colon y recto	26.746
Hígado	4.869
Vesícula biliar	1.472
Páncreas	4.276
Laringe	2.931
Pulmón	22.083
Melanoma de piel	2.514
Próstata	34.394
Testículo	1.302
Riñón (sin pelvis)	5.045
Vejiga urinaria	19.467
Encéfalo y sistema nervioso	2.258
Tiroides	1.097
Linfoma de Hodgkin	845
Linfomas no Hodgkin	4.836
Mieloma	1.842
Leucemias	3.668
Otros	8.571
Todos excepto piel no melanoma	161.064

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

⁶¹ “El número absoluto de cánceres diagnosticados en España continúa en aumento desde hace décadas en probable relación con el aumento poblacional (hasta el año 2012), el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo, entre muchos otros y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal y los de mama, cervix o próstata, el aumento de la detección precoz. De hecho, si los programas de detección precoz son adecuados, deberían producir una reducción de la mortalidad pero también pueden producir, en mayor o menor grado, un aumento del

número de casos. Debido a la combinación de estos factores, se puede dar el caso de que a pesar de que la exposición a factores de riesgo no varíe a lo largo del tiempo, el número absoluto de casos aumente debido a los otros dos factores (magnitud de la población y/o envejecimiento).

La **Figura 5** muestra el aumento del riesgo o probabilidad (%) de desarrollar un cáncer en función de la edad. Se puede observar que el riesgo empieza a aumentar de forma importante a partir de los 45-50 años. Desde el nacimiento hasta los 80 años, los hombres tienen un riesgo de desarrollar cáncer de un 42,5% y las mujeres de un 27,4%. A los 85 años, estos valores son de un 50,8% en los hombres y de un 32,3% en las mujeres.

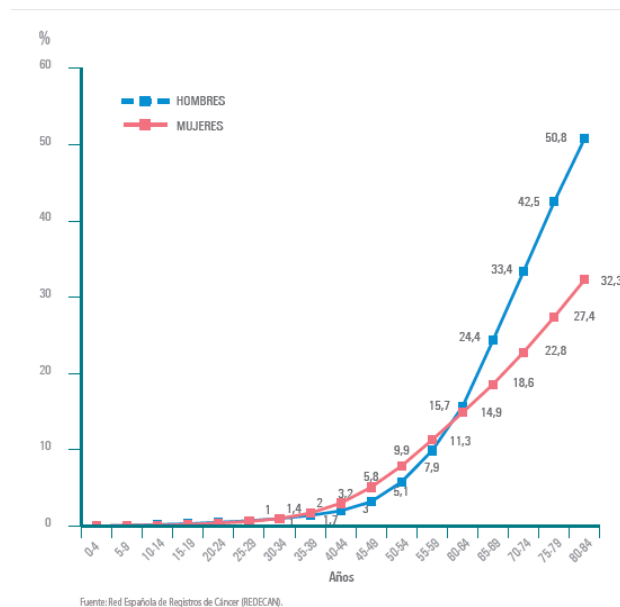


Figura 5. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España en el año 2019.⁶¹

PREVALENCIA

⁶¹La prevalencia es la proporción de la población que está sujeta a esta enfermedad en un periodo o en un momento determinado e incluye a todas las personas que habiendo sido diagnosticadas de esta enfermedad en el pasado (reciente o lejano) están vivas, estén curadas o no.

La prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, es decir, la prevalencia es más elevada en los tumores con mayor supervivencia, mientras que los tumores con supervivencia más corta podrían tener una menor prevalencia aunque se diagnostiquen más frecuentemente.

Por ejemplo, el cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente (29.503 nuevos casos estimados al año en España en la población general en el año 2019). Sin embargo, debido a su alta mortalidad (22.896 casos en 2018) su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.833 pacientes). Sin embargo, en 2019 se diagnosticarán 32.536 pacientes con cáncer de mama, su mortalidad en 2018 fue tan sólo de 6.421 pacientes, por lo que su prevalencia a los 5 años es de 129.928. Por supuesto, estas tendencias están sujetas a modificación debido a los avances terapéuticos, muy llamativos en los últimos años en el cáncer de pulmón.

En la **Figura 6** se reflejan los tumores más prevalentes en la población general para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).”

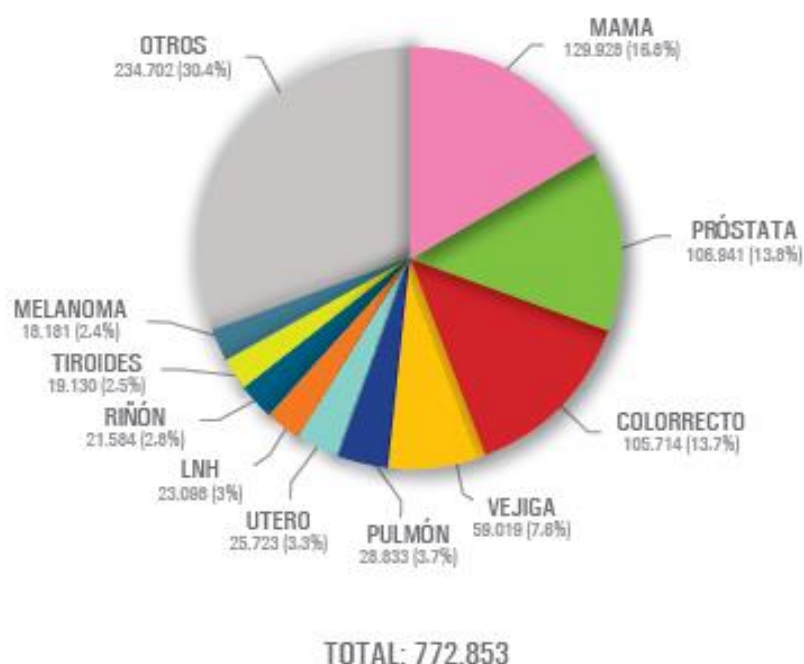


Figura 6. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años).⁶¹

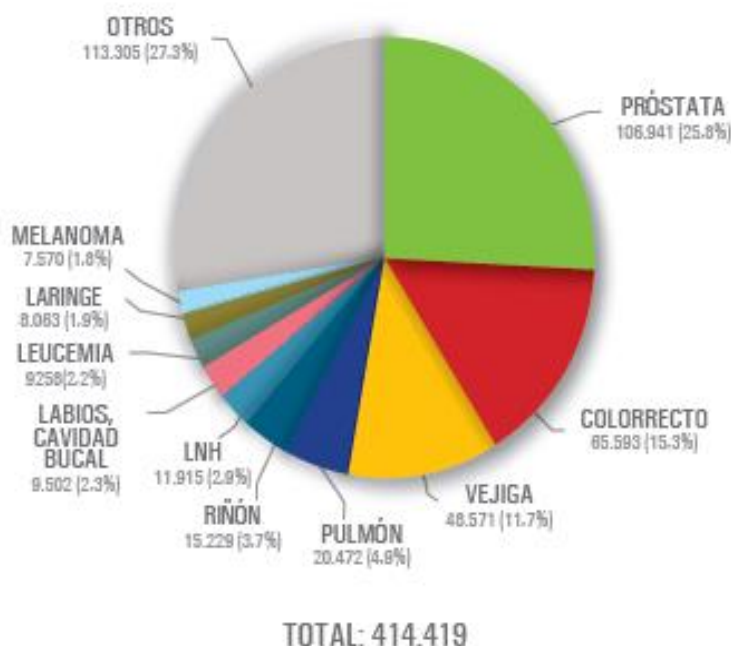


Figura 7. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).⁶¹

MORTALIDAD

⁶¹ La mortalidad es el número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como el número de fallecimientos por 100.000 personas por año.

De acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística en diciembre de 2018, correspondiente al año 2017, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,7% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,8% de las muertes). Los fallecimientos por tumores se mantuvieron estables con respecto al año anterior (+0,3%).

Al igual que el pasado año, los tumores fueron la primera causa de muerte entre los varones en España (300,1 fallecidos por cada 100.000 hombres), y la segunda en mujeres (con 188,8 por cada 100.000 mujeres). Los tumores fueron la primera causa de muerte en los grupos de edad de entre 1 y 14 años (30,2%) y entre 40 y 79 años (44,3%).

El cáncer de pulmón fue el tumor responsable del mayor número de muertes (reducción del 0,3% con respecto al año anterior), y el cáncer colorrectal fue el segundo (reducción del 2,4%).

Entre los varones, los responsables del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón (reducción del 2,1%) y el cáncer colorrectal (reducción del 3,5%).

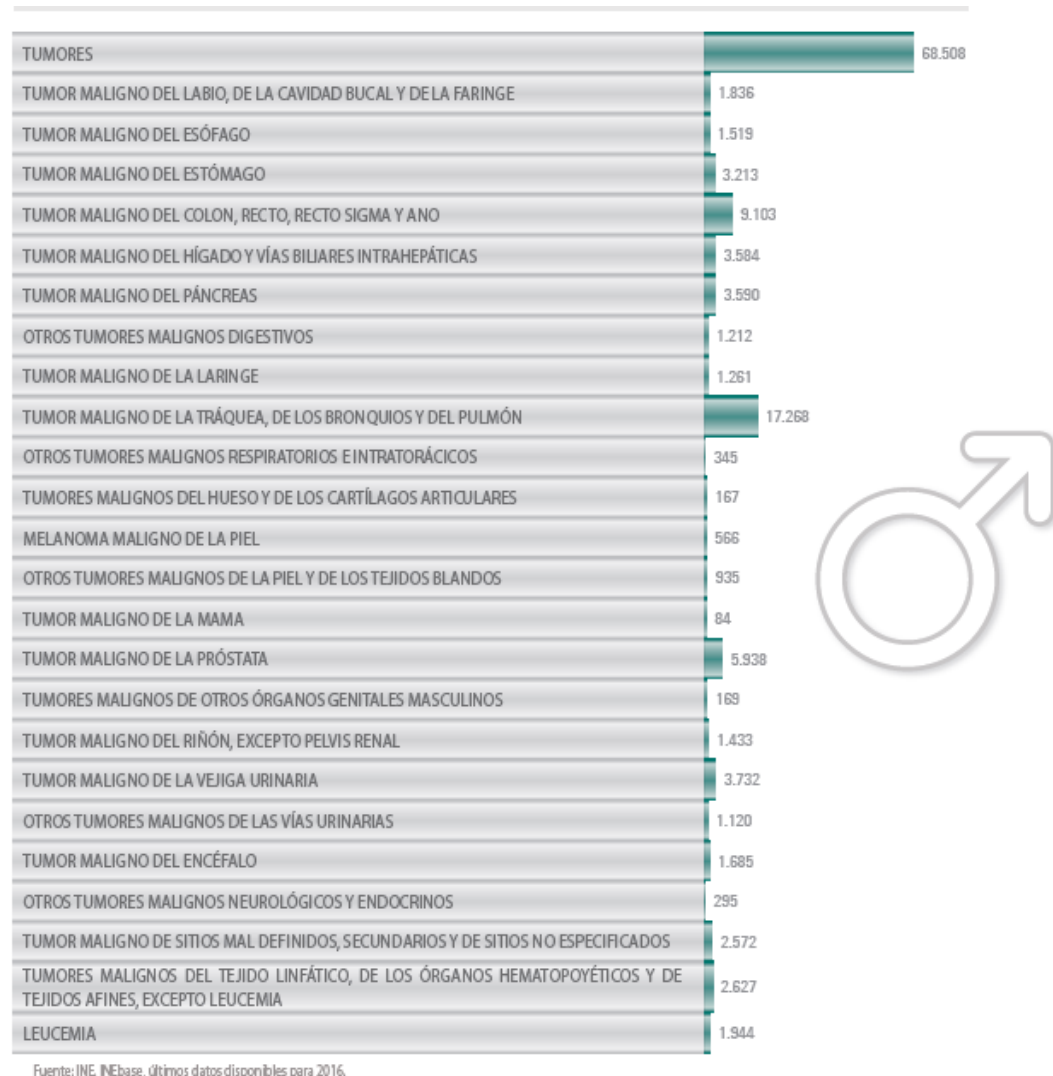


Figura 8. Fallecimientos por tumores en España para el año 2017, varones.⁶¹

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Estas tendencias reflejan la mejoría en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos (aunque estos últimos, particularmente relevantes en los últimos años, se reflejarán más fidedignamente en los datos epidemiológicos de los

próximos años) y, en varones, la disminución de la prevalencia del tabaquismo. Otros cambios, como el aumento de cáncer de pulmón atribuible a la contaminación, tal vez se hagan evidentes en el futuro.

Este descenso no es uniforme en todos los tumores ya que, por ejemplo, la mortalidad en mujeres por cáncer de pulmón ha experimentado un aumento en los últimos años debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico.”

TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO

Tras el repaso epidemiológico de la situación en estos últimos años del cáncer de próstata, vamos a adentrarnos en los tratamientos que existen actualmente para el cáncer de próstata de bajo riesgo, en qué consisten y qué datos de supervivencia global, supervivencia libre de recidiva bioquímica, supervivencia libre de recidiva local y toxicidad nos ofrecen cada uno de ellos.

Las cinco opciones terapéuticas a desarrollar son⁶⁹:

- Prostatectomía Radical con o sin linfadenectomía.
- Radioterapia Externa
- Braquiterapia de alta y baja tasa de dosis
- Radioterapia con Protones
- Vigilancia activa

PROSTATECTOMÍA RADICAL

Antes de entrar en materia es importante recordar que nos enfrentamos a una neoplasia poco agresiva y con una mortalidad baja a largo plazo, por lo que es preciso hacer una adecuada selección de los pacientes a los que realizamos esta intervención, para que haya un correcto equilibrio entre los riesgos y los beneficios de este tratamiento.

La Prostatectomía Radical (PR) en el cáncer de próstata de bajo riesgo como tratamiento curativo, es una opción a tener en cuenta en pacientes con expectativa de vida ≥ 10 años, sin comorbilidades asociadas, siempre y cuando se tengan altas garantías de una resección completa ⁷⁰. La prostatectomía laparoscópica o robótica son técnicas de uso común

en algunos centros, y en manos experimentadas, muestran resultados comparables a la PR clásica.

De todas maneras ante porcentajes elevadísimos (de hasta el 82%) de ausencia de linfadenectomía, precisarán en gran medida de RT postquirúrgica para subsanar esa deficiencia. Mencionar que hasta la actualidad solo ha demostrado una menor toxicidad, sin evidencia de mayor supervivencia.

En la cirugía de la próstata, se ha de tener muy en cuenta la correcta hemostasia del complejo de la vena dorsal y de la red periprostática, de cara a minimizar la pérdida sanguínea. Preservando el mecanismo esfinteriano uretral distal tras el ápex prostático se minimiza la incontinencia urinaria, mientras que la preservación del cuello vesical puede incrementar el riesgo de márgenes afectos sin preservar la continencia.

El mantenimiento de la erección es directamente proporcional a la preservación de los nervios cavernosos. La ayuda con tratamiento erector puede mejorar el proceso de recuperación y la funcionalidad local.

Las vías de abordaje pueden ser abierto, laparoscópico o robótico. Realizar una linfadenectomía asociada a la cirugía no está indicado dado que el riesgo de presentar afectación ganglionar es inferior al 5% en la mayoría de los casos. Sin embargo, y según el nomograma de Briganti⁷¹ recomendado por la Guía de la EAU, hay un grupo reducido de tumores con importante carga tumoral (> 75% de los cilindros afectos), y sobre todo si están asociados a un tacto rectal sospechoso, en los que el riesgo calculado es superior al 5% y estaría indicado el realizar una linfadenectomía ampliada.

La disección de los linfáticos pélvicos ha de ser lo más extensa posible englobando un espacio anatómico que comprenda: la vena ilíaca externa anteriormente, la pared pélvica lateralmente, la pared vesical medialmente, el suelo de la pelvis posteriormente, el ligamento de Cooper distalmente y la arteria ilíaca interna proximalmente.

La resección limitada comprende un territorio menor (vena ilíaca externa anteriormente, pared pélvica lateralmente, pared vesical medialmente, nervio obturador posteriormente, ligamento de Cooper distalmente y la arteria ilíaca interna proximalmente).

La linfadenectomía extendida ha puesto en evidencia el doble de afectación ganglionar, con un mejor estadiaje e incluso con posibilidad de curación en pacientes con micrometástasis. Además, la linfadenectomía de los ganglios anteriores y laterales de la vena ilíaca externa incrementa el riesgo de linfedema. Asimismo si la linfadenectomía es extensa y después se precisa la RT también se incrementa el riesgo del mismo, motivo por el cual,

si se prevee la necesidad de RT adyuvante, se recomienda proceder a una disección extra-peritoneal.⁷²



Imagen 5. Primera cirugía con Robot da Vinci H.San Rafael.Madrid.Febrero 2017⁷³

Resultados Oncológicos

Disponemos de datos de los subanálisis sobre pacientes con neoplasias de bajo riesgo de 3 ensayos clínicos comparativos entre tratamiento expectante y la prostatectomía radical. En el estudio SPCG-4⁷⁴, con un seguimiento de 18 años, la cirugía proporcionó en este grupo de pacientes una reducción de la mortalidad global (RR: 0,57; IC 95%: 0,40-0,81) y de metástasis a distancia (RR: 0,40; IC 95%: 0,21-0,73)⁷⁵.

Sin embargo, no se apreció una reducción significativa de la mortalidad específica por cáncer de próstata, aunque sí en números absolutos (RR: 0,54; IC 95%: 0,26-1,13).

En el estudio PIVOT, sin embargo, el grupo de prostatectomía radical no mostró en los pacientes de bajo riesgo una reducción de la mortalidad global (HR: 1,15; IC 95%: 0,80-1,66) o específica por cáncer de próstata (HR: 0,54; IC 95%: 0,26-1,13). Sí que se mostró una reducción global de las metástasis a distancia a partir de los 8 años de seguimiento (HR: 0,40; IC 95% 0,22-0,70), aunque carecemos de datos concretos acerca del grupo de pacientes de bajo riesgo⁷⁶.

Sin embargo este estudio adolece de varios problemas metodológicos; por un lado, hubo problemas de reclutamiento, ya que de los 5023 pacientes que le ofrecieron participar en el estudio, solo 731 aceptaron (14,6%). Además, el análisis se hizo por intención de tratar a pesar de haber una importante contaminación en ambos grupos; así solo a un 77,2% de los pacientes del grupo de cirugía se les realizó una prostatectomía radical, mientras que un 20,4% del grupo de observación recibió algún tipo de tratamiento con intención curativa para su neoplasia prostática.

Por otro lado, son pacientes con importantes comorbilidades y una esperanza de vida reducida, ya que solo un 47,9% de los pacientes sobrevivieron más de 10 años.

Dados todos estos problemas metodológicos y sesgos es muy complicado que este trabajo mostrara algún tipo de beneficio en el grupo de tratamiento. En todo caso, refleja el riesgo claro de sobretratamiento en este grupo de pacientes.

Disponemos además de un estudio observacional que estudia específicamente la supervivencia cáncer específica en pacientes con una neoplasia de próstata de bajo riesgo diagnosticados solo mediante PSA (se excluyen los cT2a)⁷⁷. Se analizaron 27.969 hombres incluidos en la base de datos estadounidense SEER entre 2004 y 2007, de los cuales el 67,1% recibieron bien cirugía o bien radioterapia y un 32,9% otro tipo de tratamiento.

Tras 4 años de seguimiento, en el análisis multivariante, se asoció a un aumento de mortalidad cáncer específica el tener más de 67 años (AHR: 1,05, IC 95%: 1,02-1,08) y el no recibir un tratamiento curativo (cirugía o radioterapia) (AHR: 3,34 IC 95%: 1,97-5,67). Sin embargo, dado que el estudio es retrospectivo y observacional y hay que tener cierta precaución al analizar las conclusiones.

Otra cuestión a tener en cuenta es que dentro del grupo de pacientes de bajo riesgo estamos ante tumores con un variado comportamiento biológico a pesar de compartir el Gleason 3+3 y el PSA < 10 ng/ ml. Así, podemos encontrar desde lesiones < 1 mm cT1c hasta tumores cT2a con el 100% de los cilindros afectados e infiltración perineural. Hay que recordar que el volumen tumoral es un factor pronóstico no despreciable.

Así, datos indirectos en la biopsia de elevado volumen tumoral como tener > 50% de los cilindros afectados, una carga tumoral global (mm afectados/mm totales) > 20-25% o la presencia > 50-80% de afectación de un cilindro se asocian en diversos estudios a la presencia de pT3, márgenes positivos postquirúrgicos, recidiva bioquímica y afectación ganglionar. De la misma manera, la presencia de infiltración perineural o linfovascular en la biopsia son factores de mal pronóstico^{78 79}.

Otro factor a considerar a la hora de plantear un tratamiento es que en las biopsias hay una infragradación en el grado Gleason respecto a la pieza de prostatectomía radical que oscila entre el 15% y más del 40% según las series⁸⁰. Posiblemente en el futuro, como ya se ha reseñado anteriormente, los hallazgos de nuevas técnicas diagnósticas como la RMmp junto a la biopsia transperineal dirigida nos ayuden a seleccionar mejor a aquellos pacientes con mayor riesgo de enfermedad no órgano-confinada.

En resumen, la prostatectomía radical, dentro de las neoplasias prostáticas de bajo riesgo, es una técnica que ha demostrado reducir la incidencia de metástasis a distancia y que posiblemente aumente la supervivencia cáncer específica a largo plazo, reduciendo no solo la mortalidad sino la necesidad de otros tratamientos como el bloqueo androgénico, por lo que es una buena opción terapéutica en pacientes con esperanza de vida ajustada superior a 10 años. Además, se debe considerar como tratamiento de elección en la decisión *a priori* frente a otros tratamientos no curativos radicales en tumores de bajo riesgo con factores de mal pronóstico (datos de alto volumen tumoral, infiltración perineural o linfoparavascular en la biopsia, etc.).

Efectos Secundarios

Las secuelas más importantes de la cirugía prostática son la incontinencia de esfínter y la disfunción eréctil (aunque, actualmente, la prostatectomía radical se puede realizar con un abordaje abierto y laparoscópico asistido por robot (PRLAR) como ya hemos visto.)

Respecto a los resultados de la continencia, una revisión de la literatura y metaanálisis publicado en el año 2012 que analizaba 51 trabajos informaba de que la tasa publicada de incontinencia definida como “no necesidad de compresas a los 12 meses” oscila entre el 4% y el 31%, con una media del 16%. Si la definición usada como continencia es la ausencia de compresas o el uso de una compresa de seguridad, la tasa publicada de incontinencia oscila entre el 8% y el 11%, con una media del 9%. La edad, el IMC, las comorbilidades, la presencia de STUI y el volumen prostático fueron los factores predictores más importantes de la continencia final. Realizando un estudio según técnica de abordaje se encontró una mejor continencia en la PRLAR frente a la PRR y a la PRL⁸¹

Respecto a la disfunción eréctil, una revisión y metaanálisis que analizaba 15 estudios observacionales concluyó que la tasa publicada de conservación de la potencia sexual a los 12 meses oscilaba entre el 54% y el 90%, y a los 24 meses entre el 63% y el 94%.

Factores como la edad, la potencia previa del paciente, el número de comorbilidades y la extensión de la preservación de las bandeletas neurovasculares eran las principales variables predictoras del resultado posterior. Respecto al estudio comparativo según abordajes, la PRLAR (55-81%) presentaba estadísticamente mejores tasas de potencia sexual que la PRR (26-63%), sin mostrar diferencias significativas la PRLAR frente a la prostatectomía radical laparoscópica⁸². A pesar de los resultados de estos dos metaanálisis expuestos previamente y realizados por el mismo grupo de autores, hay otros trabajos que revisan y comparan los resultados obtenidos en diversas series y que no hallan diferencias entre los diferentes tipos de abordaje ni en resultados funcionales ni en calidad de vida. Además los estudios publicados son retrospectivos, observacionales y utilizan distintos criterios y métodos de medición para valorar los resultados funcionales, lo que hace que sea metodológicamente complejo comparar las distintas series.

RADIOTERAPIA EXTERNA

El uso de las radiaciones ionizantes con intención terapéutica comenzó en 1896 por Emil Grubbe, apenas un año después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen, con el objetivo de controlar un carcinoma de mama localmente avanzado y ulcerado.

La radioterapia externa (RTE) se basa en el uso de los efectos biológicos provocados por las radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación anormal de las células, principalmente las enfermedades oncológicas. El mecanismo de acción consiste en provocar lesiones sobre las moléculas celulares, destacando las lesiones a nivel del material genético, con el objetivo de provocar la muerte o, en su defecto, provocar daños que impidan la división y multiplicación de las células. En la RTE, las radiaciones ionizantes son emitidas desde una fuente de irradiación externa situada a una determinada distancia del paciente, principalmente mediante haces de fotones y electrones, aunque el uso de otros tipos de irradiación, como neutrones y partículas cargadas (protones) está ganando cada vez más protagonismo. El objetivo de la RTE es concentrar una determinada dosis de irradiación en un determinado volumen, minimizando el daño sobre el tejido sano vecino, con el fin de conseguir la destrucción tumoral o reducción de su tamaño. El tejido sano irradiado tiene mayor capacidad de reparación de las lesiones provocadas por la energía depositada, no obstante existen efectos secundarios causados por las radiaciones ionizantes, clasificados en agudos y crónicos, que conviene minimizar y

prevenir controlando la dosis y el volumen irradiado. La RTE es una terapia local o loco-regional. En las últimas décadas, la RTE ha experimentado una gran evolución impulsada por los avances científicos de la oncología, de la física y de la informática, mejorando la calidad y la indicación de los tratamientos.⁸³

A continuación vamos a ver detallada aunque brevemente en qué consiste la planificación del tratamiento con RTE del Cáncer de próstata de Bajo Riesgo:

- Simulación por TAC
- Posición decúbito supino (dos estudios randomizados que estudian el supino vs el prono obtuvieron resultados a favor del decúbito supino con una menor repercusión de los movimientos respiratorios e intestinales sobre la próstata y una mejora dosimétrica)⁸⁴
⁸⁵. También esta posición está recomendada por la EO RTC.^{86 87}
- Almohada bajo cabeza, brazos sobre el pecho, piernas fijadas mediante soporte poplíteo(existe una reducción significativa de la irradiación rectal con él).⁸⁸
- Inmovilizador en pies para evitar rotación pélvica⁸⁹
- Vejiga llena con contraste o en su defecto hacer beber al paciente aprox. 30-45 min antes de proceder al TAC, unos 500 ml de líquido para llenar la vejiga; un estudio no randomizado pone en evidencia una menor irradiación tanto vesical como intestinal.⁹⁰



Imagen 6. TAC con contrastes e inmovilizadores.

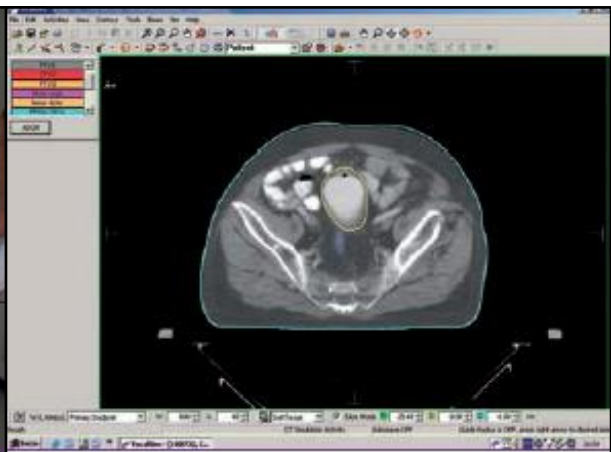


Imagen 7. TC con 3 contrastes (vo, iv, intravesical).

- Proceder al vaciado de la ampolla rectal previo al TAC de planificación y diariamente antes de cada sesión de RT⁹¹ para intentar garantizar junto a la vejiga un

volumen parecido a lo largo del tratamiento, con un mayor control de su enfermedad ⁹²y una menor toxicidad. ⁹³

- Posicionar y alinear al paciente. Centrarlo mediante 4 marcas, 2 anteriores y 2 laterales señalizándolas mediante una bolita metálica radio opaca adhesiva, o un elemento que destaque en la TAC.
- Proceder al tatuado de marcas. Toma de fotografías de posicionamiento. Rellenar la ficha de planificación/tratamiento. Incluir la anotación de vejiga llena en sitio visible.
- Contorneo de órganos de riesgo: recto en su circunferencia desde el borde superior del esfínter anal hasta la flexura sigmoidea, excluyendo el canal anal del volumen blanco de planificación o Planning Target Volume (PTV)⁹⁴, vejiga en su circunferencia externa, cabezas femorales incluido el cuello o al menos todo lo que vaya a entrar en los campos de irradiación y es optativo contornear el bulbo peneano ⁹⁵
- Determinación de volúmenes a tratar, en el caso del CP de bajo riesgo, sería la glándula prostática y la dosis a prescribir, en nuestro centro el fraccionamiento más usado es 70Gy con fraccionamiento de 250cGy/día aunque los estudios se mueven entre los 70-74Gy .No se ha demostrado que dosis mayores aporten mayor control bioquímico o clínico en este grupo de riesgo ^{96 97}
- Realización de la dosimetría clínica por parte de radiofísica. El especialista en radiofísica elaborará el informe dosimétrico conteniendo todos los datos relevantes de la dosimetría para su interpretación clínica.
- Comprobación y validación de la dosimetría de manera conjunta entre el oncólogo radioterápico y el radiofísico.
- Introducción de los datos en el planificador por parte de física.

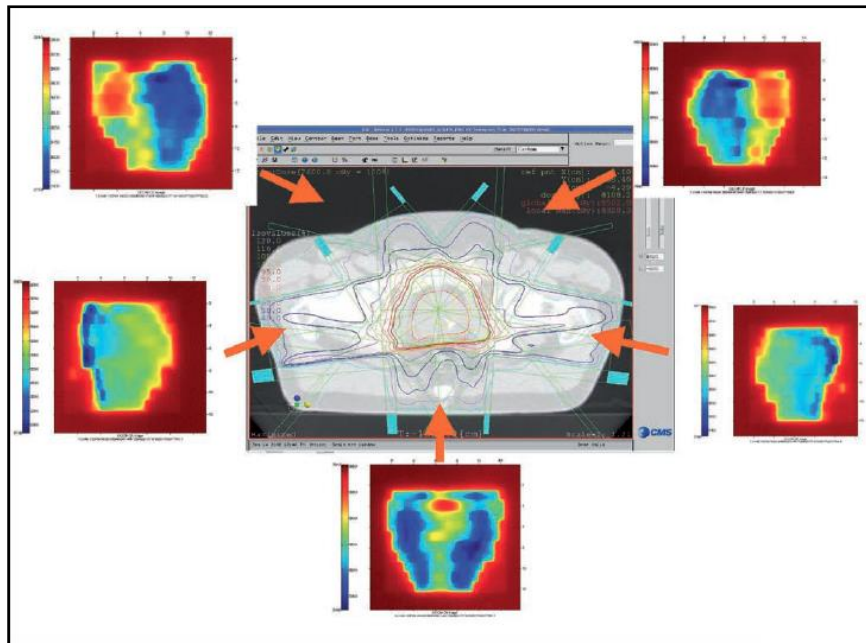


Imagen 8. Ilustración de una planificación de radioterapia con modulación de intensidad (IMRT) en cáncer de próstata.⁹⁸

- La última parte del proceso consiste en colocar al paciente en la unidad de tratamiento con las mismas condiciones en las que se realizó la simulación y en las coordenadas en los tres ejes aportadas tras la planificación por Radiofísica.

En el Servicio de Oncología Radioterápica del H. Central de la Defensa disponemos de una unidad de tratamiento que permite realizar la radioterapia guiada por imagen IGRT al aumentar la exactitud en la administración de tratamiento permite el desarrollo de tratamientos de alta precisión (IMRT) que administran dosis elevadas de irradiación en el volumen tumoral con menos margen de seguridad y consecuentemente menos irradiación de tejido sano.

Resultados Oncológicos

En el cáncer de próstata localizado y de bajo riesgo la radioterapia externa con dosis total de al menos, 74-78 Gy⁹⁹ y sin terapia de deprivación androgénica es un tratamiento válido con un buen control de la enfermedad. Zelefsky, en su estudio de 561 paciente con cáncer de próstata localizado (203 de bajo riesgo) tratados con IMRT y escalada de dosis (81 Gy), reportó tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica de hasta 89% a 8 años

y con tasas de supervivencia cáncer específicas de 100% a 8 años en los pacientes de bajo riesgo¹⁰⁰.

Alicikus presentaba resultados similares, registrando tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica de hasta 81% a 10 años y con tasas de supervivencia cáncer específicas de 100% a 10 años en los pacientes de bajo riesgo¹⁰¹.

Efectos Secundarios

Los efectos secundarios de la radioterapia se clasifican en toxicidad aguda (hasta 90 días tras la finalización del tratamiento) y tardía (aquellos que aparecen más allá de 90 días tras la finalización del tratamiento). Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (dolor abdominal, tenesmo rectal, diarrea) y urinarios (disuria, polaquiuria, urgencias) (tablas).

Por otra parte, los efectos secundarios sobre la esfera sexual afectan en torno al 30-45% de los pacientes y, al contrario que en los pacientes sometidos a prostatectomía radical, su incidencia aumenta con el tiempo.

BRAQUITERAPIA (BT)

La BT moderna reúne una serie de características que la hacen equiparable o incluso más óptima que la RTE de última generación como la IMRT o la tomoterapia. Aunque más adelante se describirá con detalle la técnica de la Braquiterapia LDR que es la base de este trabajo, es importante conocer otros tipos de BT.

La forma de aplicación será intersticial, de contacto o endocavitaria y el tratamiento consiste fundamentalmente en la inserción de semillas con alta o baja tasa de dosis por vía transperineal que tienen como blanco terapéutico la glándula prostática

- Se trata de una forma de RT guiada por imagen, ya que las fuentes radioactivas se colocan bajo control ecográfico y es un tratamiento altamente conformado.
- La dosis de radiación se aplica directamente sobre el tumor, sin necesidad de atravesar órganos sanos.
- Las agujas guías fijan la próstata durante la aplicación, con lo que se evitan imprecisiones por movimientos; Se puede considerar una radioterapia de intensidad modulada porque dentro del mismo volumen blanco, podemos administrar de forma simultánea dosis diferentes

- Supone una ventaja para el paciente, ya que el tratamiento se lleva a cabo de forma ambulatoria, en 1 ó 2 días, evitando un curso prolongado de sesiones de RTE.
- Otro argumento importante es de índole radiobiológica. En estudios recientes se ha postulado que el índice α/β de las células tumorales prostáticas, es muy bajo, alrededor de 1,5 Gy.¹⁰² Por tanto, el incremento en la dosis por fracción (hipofraccionamiento) puede suponer una ventaja terapéutica, con un mayor control tumoral y menor tasa de complicaciones, agudas y tardías.

Tipos de braquiterapia en cáncer de próstata de Bajo Riesgo (BR):

La BT prostática puede llevarse a cabo con implantes permanentes o temporales, y puede realizarse con baja tasa de dosis (LDR-BT) o con alta tasa (HDR-BT).

LDR-BT

Las fuentes emiten radiación continua tras la implantación a una velocidad de 0,4-2 Gy/hora. Para los implantes permanentes se utilizan semillas radioactivas. Los dos isótopos más empleados en la actualidad son sobre todo el yodo 125 (¹²⁵I) y el paladio-103 (¹⁰³Pd). Según la técnica de implante podemos distinguir los siguientes tipos de LDR-BT:

- Método de Seattle o técnica en dos pasos con preplanificación
- Planificación intraoperatoria, dinámica, en tiempo real; e implante robotizado con inserción automática de las semillas.

HDR-BT

La eliminación es temporal e intermitente, la tasa de liberación es superior a 12Gy/hora. En los implantes temporales de HDR-BT, se utiliza el Iridio-192 (¹⁹²Ir), administrados en la actualidad con equipos de carga diferida. Cada fracción del tratamiento dura menos de 1 hora.

Cada una de las técnicas tiene ventajas e inconvenientes. Entre las desventajas que se atribuyen a la LDR-BT se encuentra: exposición a material radioactivo por lo que se aconsejan ciertas precauciones hasta que decaiga la actividad del isótopo, migración de las semillas, y mayor tasa de toxicidad urológica, aunque con las técnicas actuales (cálculo en tiempo real y semillas ensartadas), las complicaciones son mínimas.

La HDR-BT conlleva una mayor carga de trabajo si se hace de forma fraccionada.¹⁰³

Volumen blanco en Braquiterapia HDR:

- GTV (gross tumour volume)

Debe ser delimitado en imagen ecográfica antes de proceder con el implante. Si fuera necesario, podría utilizarse también imagen de RM con bobina endorrectal o estudio espectroscópico.

- CTV (clinical target volume): Normalmente la glándula entera + 3 mm isotrópicos, quizás exceptuando la dirección al recto y a la vejiga.
- PTV (planning target volume): La cuantificación de este margen es un tema en permanente debate; la recomendación es que si se realiza dosimetría en tiempo real y fluoroscopia, además de los ultrasonidos, se puede eliminar este margen: CTV = PTV.

No obstante, es habitual trabajar con un margen dosimétrico (3-5 mm), en lugar de generar un PTV, que tendría en cuenta cierta probabilidad de diseminación de la enfermedad más allá de la glándula así como la incertidumbre asociada con el posicionamiento final de las semillas.

- Órganos de Riesgo (OAR)

- *Uretra*

La práctica habitual es la delimitación circular de este órgano a partir de la identificación de un catéter interior que no genere distensión. Para una mejor visualización se puede instilar gel aireado antes de la obtención de imágenes.

- *Recto*

Al usar sonda rectal, la pared anterior se visualiza correctamente, aunque puede introducir artefactos por desplazamiento y distensión.

La delimitación de la pared externa del recto se considera la recomendación mínima.

En la Tabla 6 se presentan los criterios de inclusión para cada una de las técnicas descritas.

Tabla 6 .Criterios de inclusión para BT HDR y BT LDR en Monoterapia según la American Brachytherapy Society (ABS) y GEC-ESTRO^{104 105}

ABS HDR-BT	ABS LDR-BT	GEC-ESTRO HDR-BT y LDR-BT
Estadio clínico T1b-T2b	Estadio clínico T1b-T2b	Estadio clínico T1b-T2a
Gleason ≤ 7	PSA ≤ 10 ng/ml	Gleason 6
PSA ≤ 10 ng/ml	Pacientes seleccionados de alto riesgo	PSA ≤ 10 ng/ml

Las contraindicaciones para llevar a cabo el procedimiento se reflejan en la Tabla 7

Tabla 7. Contraindicaciones Absolutas y Relativas según la American Brachytherapy Society (ABS) y GEC-ESTRO¹⁰⁴

ABS HDR-BT	ABS LDR-BT	GEC- ESTRO HDR-BT y LDR-BT
Contraindicaciones relativas		
Sintomatología del tracto urinario inferior obstructiva severa	Sintomatología del tracto urinario inferior obstructiva o irritativa severa	Volumen prostático $> 60 \text{ cm}^3$
RTU de próstata en los 6 meses anteriores	Antecedente de RTU de próstata extensa	RTU de próstata en los 6 meses anteriores
Enfermedad vascular del colágeno	Fuerte interferencia del arco púbico	Infiltración del esfínter urinario externo o cuello vesical
	Radioterapia pélvica previa	Fuerte interferencia del arco púbico
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Sintomatología del tracto urinario inferior obstructiva severa
	Próstata de dimensiones superiores a la rejilla calibrada ($> 60 \text{ mm}$ de ancho y $> 50 \text{ mm}$ de alto)	
Contraindicaciones absolutas		
	Metástasis a distancia	
	Esperanza de vida < 5 años	

Resultados Oncológicos

La LDR-BT con I-125 o Pd-103 ofrece resultados alentadores. Inicialmente, a menos 5 años ofrece resultados superiores al 90% en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (DFS) y control bioquímico (BC), con los mejores resultados en la serie de Prada PJ y cols. y de Bladou F y cols. (DFS de 97%), esta última a 2 años, con control bioquímico (BC), también superior al 90% en la mayoría de las series.

La HDR-BT, introducida inicialmente en combinación con radioterapia externa, ha demostrado ser un método efectivo en monoterapia en pacientes de grupos de riesgo bajo e intermedio, y en algún estudio con pacientes localmente avanzados ¹⁰⁶. Debido a una mayor flexibilidad de planificación, permite aplicar mayor dosis de radiación en el tumor y menor dosis en órganos circundantes, reduciendo de esta manera la tasa de complicaciones. El desarrollo de esta técnica con el uso de algunas herramientas terapéuticas (plantilla transperineal) y diferentes fuentes ablativas de tratamiento ha abierto las puertas al tratamiento focal de la lesión glandular significativa como opción alternativa al tratamiento radical, buscando un equilibrio de control oncológico con menos efectos secundarios. En el estudio de Hauswald et al publicado en 2016 que incluía 448 pacientes se obtuvieron resultados a 10 años: Supervivencia libre de recidiva bioquímica: 97,8%; Supervivencia libre de metástasis 98,9%; Supervivencia cáncer específica: 99,1% y Supervivencia Global: 76,7%.

Efectos secundarios

Los efectos urinarios agudos pueden aparecer inmediatamente, a consecuencia de la inflamación secundaria al implante, o al cabo de unas semanas. Si al realizar el implante, alguna aguja lesiona la vejiga o la uretra puede aparecer hematuria macroscópica, que se resuelve la mayoría de las veces con lavados intravesicales. Se han descrito cuadros de retención aguda de orina hasta en un 25% con LDR-BT y en un 10% con HDR-BT, que suele resolverse con sondaje temporal, y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes, de 0-8,7% según las series, requiere cirugía desobstructiva.

Los síntomas más frecuentes son irritativos y pueden afectar hasta a la mitad de los pacientes. Se manejan con antiinflamatorios y alfa-bloqueantes. La resolución de los síntomas puede tardar varios meses y se consigue en el 90% de los casos. Más raramente se han

descrito hematospermia o eyaculación retrógrada. Las complicaciones crónicas descritas son estenosis uretral o del cuello de la vejiga, incontinencia y disfunción eréctil.

Entre los factores que predisponen a la estenosis se encuentran la cirugía previa, y la dosis recibida por la uretra, que se recomienda se mantenga entre el 100-140% de la dosis prescrita. La incontinencia ocurre en un 4-10% de los casos; la resección transuretral previa y la combinación con RTE, predisponen a esta complicación.

La disfunción eréctil afecta al 30% de los pacientes que reciben tratamiento combinado. Las complicaciones rectales agudas, en forma de proctitis, aparecen en el 5-10% de los pacientes, más frecuentemente con monoterapia. Las complicaciones crónicas se manifiestan más tardíamente que las complicaciones urológicas, pueden aparecer entre 24-36 meses tras la BQ, y el porcentaje de casos graves, como úlceras o fístulas rectales que requieran cirugía es inferior al 1%. y al 16% de los que se tratan con BQ exclusiva.¹⁰⁷

RADIOTERAPIA CON PROTONES

Existen otras técnicas aún en estudio y sin uso estandarizado a nivel mundial como la terapia con neutrones o con partículas de Carbono. Quiero hacer una breve reseña sobre el fundamento de la RT con Protones ya que su uso a pesar del alto coste sí está más implementado a nivel mundial. La gran ventaja de la terapia con protones procede de la distribución característica de la dosis. La característica física más relevante del haz de protones es que la mayoría de su energía se deposita al final de un camino lineal en lo que se denomina el pico de Bragg. La dosis de radiación después cae rápidamente a cero más allá de este pico de Bragg.

Esta característica física es lo que permite la administración de dosis altas de RT a un volumen blanco, mientras que el tejido adyacente recibe una mínima dosis de radiación. Inicialmente se aprovecharon para terapia las instalaciones de protones dedicadas a investigación. Actualmente se comercializan unidades diseñadas específicamente para tratamiento. La primera unidad de tratamiento en España se está instalando actualmente en Madrid por el Grupo Quirón Salud. La experiencia en el tratamiento del CP con protones es limitada. Existen centros con experiencia publicada que sugieren que los resultados de control bioquímico y toxicidad son al menos comparables a la terapia con fotones. El debate radica en el análisis de coste-beneficio en CP cuando se compara con otras modalidades sofisticadas de RT como la IMRT¹⁰⁸



Imagen 9.Unidad de tratamiento con Protones¹⁰⁹

VIGILANCIA ACTIVA

Significa:

1. Identificar pacientes de bajo riesgo de progresión (durante su expectativa de vida) basada en los hallazgos clínico patológicos, la edad y la comorbilidad.
2. Seguimiento estrecho a lo largo del tiempo.
3. Desarrollar criterios claros de progresión.
4. Establecer una comunicación fluida y adecuada con el paciente a lo largo de todo el proceso para garantizar la máxima tranquilidad y confianza del mismo.

Esta actitud se sustenta en 5 puntos:

1. El cribado de próstata pone en evidencia CP sin significación clínica.
2. Se debe seleccionar muy claramente que grupo de pacientes son candidatos a ella.
3. El no tratar supone un ahorro considerable en cuanto a costes y iatrogenia.
4. Pacientes con un cambio en su situación clínica que precisan ser tratados obtienen adecuadas tasas de control.
5. El impacto emocional de vivir sin tratamiento tiene menor repercusión en la calidad de vida que tratamientos innecesarios.

Pacientes candidatos

- Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 , y T1c-T2a.
- Para pacientes < 60 años el criterio de Epstein de $< 1/3$ de los cilindros afectados y no más del 50 % de ocupación neoplásica de los cilindros afectados.
- Se permiten Gleason $3 + 4 = 7$ y PSA ≤ 15 en pacientes ≥ 75 años o con expectativa de vida < 10 años.^{110 111}

Selección de pacientes a entrar en tratamiento activo

- TDPSA < 3 años sería indicativo para tratamiento activo a pesar de que las tasas de SCE a 10 años en este grupo de riesgo son de aprox. 93%.¹¹²
- Gleason en progresión a $4 + 3$ o mayor

En los pacientes con vigilancia activa se ha de incluir un control de PSA cada 3-6 meses y un tacto rectal semestral así como una repetición periódica de la biopsia ecodirigida, en especial en los 6-12 meses siguientes de cara a confirmar (en los pacientes con escaso número de cilindros o ante discordancias entre los hallazgos), la orientación diagnóstica inicial.⁹⁷ En caso de tener un adecuado número de cilindros al diagnóstico, retrasarla a los 12-24 meses.⁹⁷ La periodicidad posterior se decidiría en función de los hallazgos clínicos y otra serie de condicionantes, pero siempre de manera individualizada.⁹⁷

La vigilancia activa tiene estudios que la avalan frente a otras técnicas de tratamiento radical como los previamente descritos en pacientes seleccionados. Estos estudios son entre otros el PIVOT y el ProtecT.^{113 114}

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACIÓN

Evaluación crítica de los resultados oncológicos a corto y medio plazo de 245 pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” desde el año 2004 hasta el año 2016.

HIPÓTESIS

Determinaremos si la dosis de prescripción (D90 y D100) influyen en el control bioquímico, local y si la dosis a la uretra y al recto se relaciona con la toxicidad urológica y gastrointestinal.

OBJETIVOS

Principal/General

- Determina la Supervivencia libre de recidivabioquímica
- Determinar la tasa de recidiva bioquímica en función de la dosis de prescripción (D90 y D100).
- Determinar la Supervivencia libre de recidiva local
- Determinar la tasa de recidiva local en función de la dosis de prescripción (D90 y D100).
- Describir la toxicidad urológica y gastrointestinal en función de la dosis administrada a la uretra y al recto.

Secundarios/Específicos

Determinar:

- Supervivencia Global
- Supervivencia Cáncer Específica
- Supervivencia libre de Metástasis
- Frecuencia de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal

DISEÑO

Es un estudio Observacional longitudinal de Supervivencia

POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes procedentes de los distritos de Carabanchel y Latina, pacientes de Sanidad Militar (ISFAS) ya sean de la Comunidad de Madrid o de otras Comunidades Autónomas o procedentes de otro distrito en cuyo Hospital de referencia no se realice la técnica.

MUESTREO

Se seleccionaron aquellos pacientes que reunían los criterios para ser candidatos a recibir este tratamiento mediante un muestreo consecutivo no probabilístico. Los pacientes incluidos se adhieren a los criterios de selección de pacientes de la RTOG ¹¹⁵

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Varones
- Sin límite de edad. Esperanza de vida mayor de 10 años
- Diagnosticados de Cáncer de próstata de bajo riesgo, con lo cual deben cumplir:
 - Gleason ≤ 6
 - PSA < 10
 - Estadío clínico T1c-T2a

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ya hayan recibido un tratamiento previo con Braquiterapia o Radioterapia Externa.
- Resección transuretral (RTU) previa. En el que se haya resecado un volumen significativo de próstata. (contraindicación relativa).
- Lóbulo medio prominente.
- Arco púbico que imposibilite la inserción de semillas.
- Tamaño glandular > 60 cc.

TAMAÑO MUESTRAL

Se han reclutado un total de 245 pacientes en el periodo comprendido desde el año 2004 a 2016. Todos ellos firmaron el correspondiente consentimiento informado de la técnica.

VARIABLES A ESTUDIO

– **Recidiva Bioquímica**

Situación en la que tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa para el cáncer de próstata como es la Braquiterapia, el paciente presenta un aumento del PSA según los criterios de PHOENIX. (Variable dicotómica)

– **Revidiva Local**

Se describe cuando tras la recidiva bioquímica se objetiva una lesión tumoral en la prueba de imagen en la zona previamente radiada. (variable dicotómica)

– **Dosimetría prostática (D90 y D100)**

Dosis que recibe un porcentaje de la próstata (90% y 100%) , cuantificado en Greys (Gy). (Variable cuantitativa continua)

– **Supervivencia Global**

Tiempo transcurrido (en años) desde el tratamiento hasta la última revisión (variable cuantitativa discreta).

– **Toxicidad Genitourinaria y Gastrointestinal**

Se define como los síntomas derivados de la inflamación secundaria a la radiación sobre la uretra ,vejiga y recto (variable politómica). (Tabla 8)

Agudos: Aparecen durante el tratamiento o en el periodo inmediatamente posterior a la irradiación. Siguiendo los criterios del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y del NCI, publicados en la guía CTC (Common Toxicity Criteria), se considera toxicidad aguda a toda aquellas alteraciones ocurridas antes de los 90 días de finalizado el tratamiento¹¹⁶

Crónicos o tardíos: aparecen meses o años tras el tratamiento, poniendo la barrera en los 90 días.

Tabla 8. Escala de Toxicidad de Radioterapia en Cáncer de Próstata de la RTOG¹¹⁷

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Toxicidad gastrointestinal				
Aguda	Frecuencia aumentada o cambios en el hábito intestinal que no requieren medicación. Discomfort rectal que no requiere analgésicos.	Diarrea que requiere uso de fármacos parasimpaticolíticos. Secreción de moco sin necesidad de uso de absorbentes. Dolor abdominal o rectal que requiere analgésicos.	Diarrea que requiere medidas de soporte parenterales. Sangrado o secreción grave de moco que requiera absorbentes. Distensión abdominal (asas intestinales radiográficamente distendidas).	Obstrucción aguda/subaguda. Fístula o perforación. Sangrado GI que requiera transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiera descompresión o derivación intestinal.
Crónica	Diarrea/dolor cólico leves. Hasta 5 deposiciones diarias. Ligera secreción o sangrado rectal.	Diarrea/cólico moderados. ≥ 5 deposiciones diarias. Mucosidad rectal excesiva o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado que requiera cirugía.	Necrosis/perforación. Fístula.

Toxicidad genitourinaria				
Aguda	Frecuencia miccional o nicturia x 2 respecto al hábito basal. Disuria o urgencia que no requieran medicación.	Frecuencia miccional o nicturia de menos de 1 vez por hora. Disuria, urgencia o espasmos vesicales que requieran analgesia/anestésicos locales.	Frecuencia con urgencia y nicturia ≥ 1 vez cada hora. Disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieran uso frecuente de analgésicos. Hematuria franca con o sin coágulos.	Hematuria que requiera transfusión. Retención aguda de orina no secundaria a obstrucción por coágulos. Ulceración o necrosis.
Crónica	Atrofia ligera de la mucosa vesical. Telangiectasias vesicales aisladas. Hematuria microscópica.	Frecuencia miccional moderada. Telangiectasias vesicales generalizadas. Hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia y disuria graves. Telangiectasias generalizadas graves. Hematuria frecuente. Disminución de capacidad vesical (< 150 cc).	Necrosis. Microvejiga (< 100 cc). Cistitis hemorrágica grave.

-TNM

Estadificación del cáncer de próstata según TNM de la AJCC. ¹¹⁸TNM

TUMOR PRIMARIO (T)

Tx: No se puede valorar el tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible en las imágenes

T1a: El tumor es un hallazgo histológico casual en ≤ 5 % del tejido reseado

T1b: El tumor es un hallazgo histológico casual en >5 % del tejido reseado

T1c: Tumor identificado mediante biopsia por punción (p. ej.: debido a una elevación del PSA)

T2: Tumor confinado a la próstata*

T2a: El tumor afecta a ≤ 50 % de un lóbulo

T2b: El tumor afecta a >50 % de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos

T2c: El tumor afecta a ambos lóbulos

T3: El tumor se extiende por la cápsula prostática[†]

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)

T3b: El tumor afecta a las vesículas seminales

T4: El tumor invade o se ha fijado a estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared pélvica

*Los tumores detectados en uno o ambos lóbulos mediante biopsia por punción, pero que no son palpables ni claramente visibles en las imágenes se clasifican como T1c.

[†]La invasión del vértice prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de esta) no se clasifica como T3, sino como T2.

GANGLIOS REGIONALES (N)

Nx: No pueden valorarse los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en los ganglios linfáticos regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Ganglios linfáticos no regionales

M1b: Huesos

M1c: Otros lugares con o sin afectación ósea

– **PSA**

Proteína elaborada por la próstata que se encuentra en la sangre. También se llama antígeno prostático específico. Se mide en ng/ml (variable cuantitativa continua)

– **Metástasis a distancia**

Se define como la aparición de depósitos secundarios en pruebas de imagen. (variable dicotómica)

– **Número de semillas**

Semillas radiactivas de Yodo 125 implantadas en el acto quirúrgico (variable cuantitativa discreta)

– **Escala Gleason**

Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano (variable politómica)

– **Edad**

Años cumplidos (variable cuantitativa continua)

– **Resección transuretral (RTU)**

Es una intervención quirúrgica urológica que consiste en la extirpación de tejidos enfermos de uretra, próstata y vejiga accediendo a ellos a través de la luz uretral con un aparato endoscópico llamado resectoscopio (variable dicotómica)

– **Cirugías previas**

(Variable dicotómica)

– **Hemorroides**

(Variable dicotómica)

- **Otros tumores**
(Variable dicotómica)
- **Dosimetría uretral**
Dosis que recibe un porcentaje de la uretra, cuantificado en Greys (Gy). (Variable cuantitativa continua)
- **Dosimetría rectal**
Dosis que recibe un porcentaje del recto, cuantificado en Greys (Gy). (Variable cuantitativa continua)

MATERIAL

INTRODUCCIÓN. INDICACIONES

La braquiterapia intersticial con semillas de baja energía, con contenido radiactivo de ^{125}I es desde hace tiempo uno de los tratamientos estándar para el cáncer de próstata, fundamentalmente de bajo riesgo. Las distintas sociedades científicas relacionadas han publicado sus criterios para la aplicación de la braquiterapia con semillas en cáncer de próstata

119 120

Criterios para monoterapia

- Estadío clínico T1-T2a.
- Gleason ≤ 6 .
- Antígeno prostático específico (PSA) < 10 ng/ml.
- Esperanza de vida > 10 años.
- Tamaño glandular < 50 cc.

Contraindicaciones

- Resección transuretral (RTU) previa. En el que se haya resecado un volumen significativo de próstata.
- Lóbulo medio prominente.
- Arco púbico que imposibilite la inserción de semillas.
- Tamaño glandular > 60 cc.

El Implante permanente con semillas de Iodo 125 para rescate tras prostatectomía radical: aunque no es una indicación muy extendida, en algunos casos seleccionados puede ser una opción de tratamiento de rescate ^{121 122}

APLICADORES. MATERIAL NECESARIO

La braquiterapia debe realizarse en un quirófano autorizado a tal fin, con una mesa que permita la colocación de perneras, ya que el paciente tiene que estar en posición de litotomía durante el procedimiento. También es necesario disponer de gammateca adyacente, donde las fuentes radiactivas son almacenadas y manejadas hasta el momento de realizar su implantación. Con relación al equipo, son necesarios los siguientes componentes (Figuras 17 a 22) ^{120 119}

- Ordenador con software de planificación específico (Imagen 10)
- Estabilizador (stepper) fijado a la mesa con conectividad con el ecógrafo (Imagen 11)
- Un template (plantilla para colocación de las agujas) con una matriz de 13 Å~ 13, con 5 mm de distancia entre los orificios para agujas con un calibre de 17 y 18.
- Agujas estabilizadoras y agujas de braquiterapia específicas con estilete con marcas cada 5 mm y semillas radiactivas.(Imagen 12)
- Cortador o sistema para ligar semillas con sistema de carga cuando se utilizan agujas precargadas con semillas strand, linked o sueltas y/o un aplicador Mick o dispositivo similar para cargar las semillas en la próstata y cartuchos de semillas para este sistema.(Imagen 13)
- Un porta fuentes o agujas con protección radiológica donde deben depositarse las agujas cargadas y/o portas hasta su implantación.(Imagen 14)
- Cámara de ionización para la calibración y control de las semillas del implante.
- Detector de radiación.
- Material habitual para anestesia y técnica quirúrgica.



Imagen 10. Ordenador con software de planificación específico



Imagen 11. Estabilizador (stepper) fijado a la mesa con conectividad con el ecógrafo.

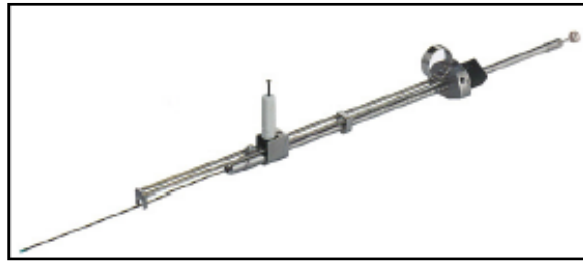


Imagen 12. Agujas estabilizadoras y agujas de Braquiterapia



Imagen 13. Aplicador Mick.

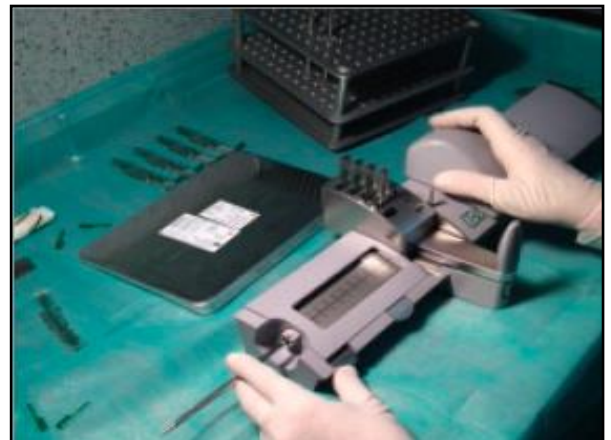


Imagen 14. Material para preparación de semillas

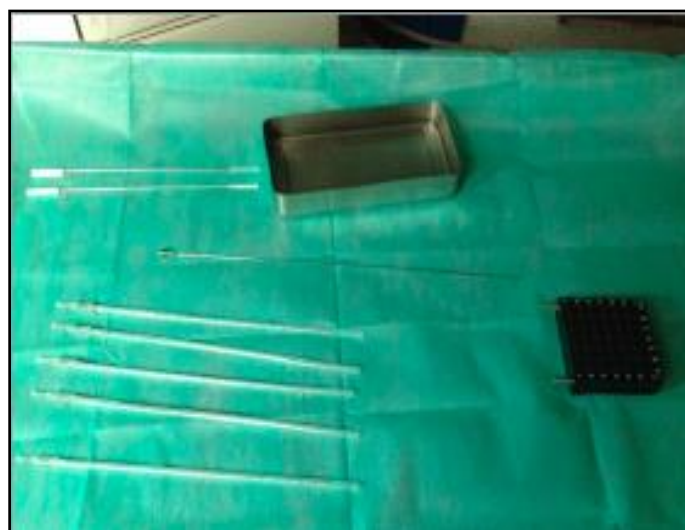


Imagen 15. Preparación de semillas

MÉTODO

PREIMPLANTE

El día de la primera consulta se recogen todos los datos clínicos del paciente y se realiza una exploración clínica completa y una ecografía transrectal para la determinación del volumen prostático. Se solicita el número de semillas necesario y su actividad de forma individualizada, en base al conocimiento del volumen y características anatómicas prostáticas del paciente.

IMPLANTE

El día de la intervención se procede del siguiente modo:

Posicionamiento

Una vez practicada la anestesia (raquianestesia o general) se coloca al enfermo en posición de litotomía. Se recomienda que el tronco y la pelvis del paciente esté lo más centrado posible, con las piernas abiertas a la misma altura. Este paso previo al implante es crítico, y debe realizarse de manera muy meticulosa (Imagen 16). Se procede a la colocación de sonda vesical, previo vaciado, y se introducen unos 150 ml de suero fisiológico en la vejiga. La administración de gel aire con la sonda ayuda a mejorar la visualización ecográfica de la uretra. La utilización de agua gel en el capuchón/balón del transductor es útil porque aumenta la calidad de la imagen, pero siempre que no desplace o distorsione la próstata.



Imagen 16. Posición de litotomía

Planificación

La planificación dosimétrica se realiza antes o durante el implante de las semillas.

La planificación intraoperatoria es la más recomendable y la que se ha llevado a cabo en los pacientes que presentamos en este trabajo.

El estudio volumétrico y el implante se realizan en un solo tiempo.

Se ha llevado a cabo la planificación con cálculo dinámico (en tiempo real), esto significa que el cálculo de dosis se realiza basándose en la identificación de las semillas una vez depositadas en la próstata.

Dependiendo de las necesidades del usuario, se tiene la posibilidad de trabajar con semillas sueltas, agujas precargadas o semillas en un cartucho para poder cargar en tiempo real la configuración deseada.

La técnica del implante se lleva a cabo con planificación intraoperatoria ; se obtienen las imágenes ecográficas cada 0,5 cm desde la base al ápex. Es recomendable utilizar un ecógrafo con alta resolución. Se transfieren las imágenes al planificador. Se procesan las imágenes y se procede a delimitar la próstata, uretra y recto en cada uno de los cortes y se realiza la planificación dosimétrica intraoperatoria.

Inserción de las semillas

- Técnica de agujas precargadas. Está basada generalmente en la pre planificación, pero puede utilizarse en la planificación intraoperatoria. Las agujas pueden colocarse una a una, todas al mismo tiempo, por filas, o basados en localización periférica y central.
- Técnica de semillas libres. El aplicador Mick se utiliza para depositar las semillas dentro de la próstata. Pueden ser utilizadas con técnica de pre planificación o intraoperatoria. Las agujas pueden colocarse una a una, todas al mismo tiempo, por filas, o basadas en localización periférica y central. El cálculo de dosis debe estar basado en las recomendaciones de la AAPM Task Group N.º43 (TG-43) ^{123 124}



Imagen 17. Inserción de las semillas

Imagen en la planificación

Ecografía biplanar

La ecografía transrectal es el método que proporciona una imagen directa de la próstata, sus límites, alteraciones estructurales y morfológicas, así como sus relaciones anatómicas. El volumen prostático es, en consecuencia, fácil de determinar y la BT necesita cálculos volumétricos y dosimétricos exactos para realizar el implante de la próstata. Distintas sociedades científicas, en sus criterios la recomiendan como el método de imagen para las diversas técnicas de ejecución de implante prostático. También puede ser el método de imagen para el cálculo de la dosimetría post implante en casos de implante con semillas dinámico o a tiempo real ^{125 126}

En resumen, puede ser utilizada en:

Estudio del volumen prostático o volumétrico:

- Obtener el volumen prostático, calculado por el sistema informático del ecógrafo para determinar la posibilidad del implante en función de las consideraciones anatómicas existentes, decidir el número de semillas y la actividad respectiva (Imagen 18)

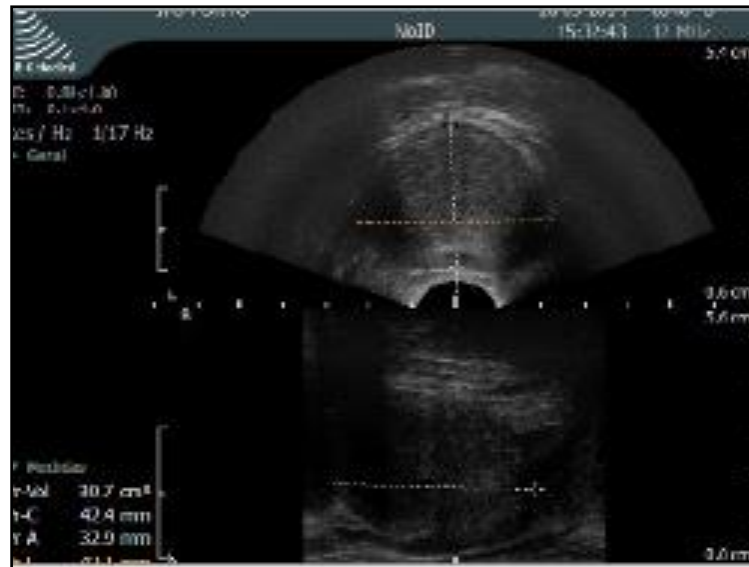


Imagen 18. Imagen ecográfica previa al implante

- Delimitar el arco púbico y su relación con la glándula prostática, determinando si existe o no interferencia con el implante de las semillas en la parte más anterior de la próstata (Imagen 19)

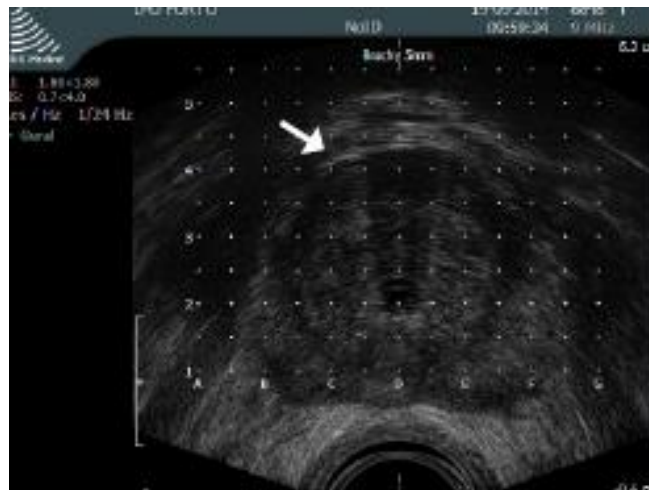


Imagen 19. Evaluación del arco púbico y su interferencia con el implante

- Determinar la dimensión del defecto residual de una eventual resección transuretral previa

Planificación

Se efectúa mediante la obtención de la imagen ecográfica transrectal de la próstata, determinando su volumen tras dividir la próstata en cortes ecográficos de 0,5 cm desde el ápex hasta la base, que se transfieren a un planificador y allí se contornea la próstata y órganos de riesgo. Esta información es obtenida intraoperatoriamente (Imagen 20)

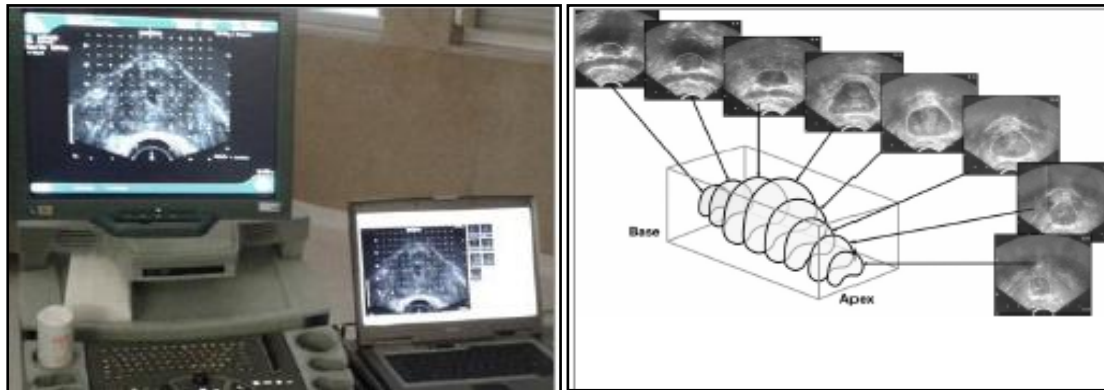


Imagen 20. Ecografía transrectal previa al implante

Visualización directa de colocación de las agujas

Liberación de las semillas y cálculo dinámico de dosis en tiempo real. La ecografía ofrece, potencialmente, la única opción práctica para realizar el análisis dosimétrico en directo durante el procedimiento. Se colocan una a una las agujas cargadas y paso a paso identificamos y verificamos en el planificador la posición real en la que está; si es necesario, se ajusta para una posición idónea (Imagen 21)

Durante la retirada de la aguja guía identificamos las semillas depositadas ecográficamente en un corte longitudinal. El mismo ajuste que para las agujas se hace para cada semilla, obteniendo una dosimetría en tiempo real que puede ser cambiada en el mismo acto quirúrgico (Imagen 22)

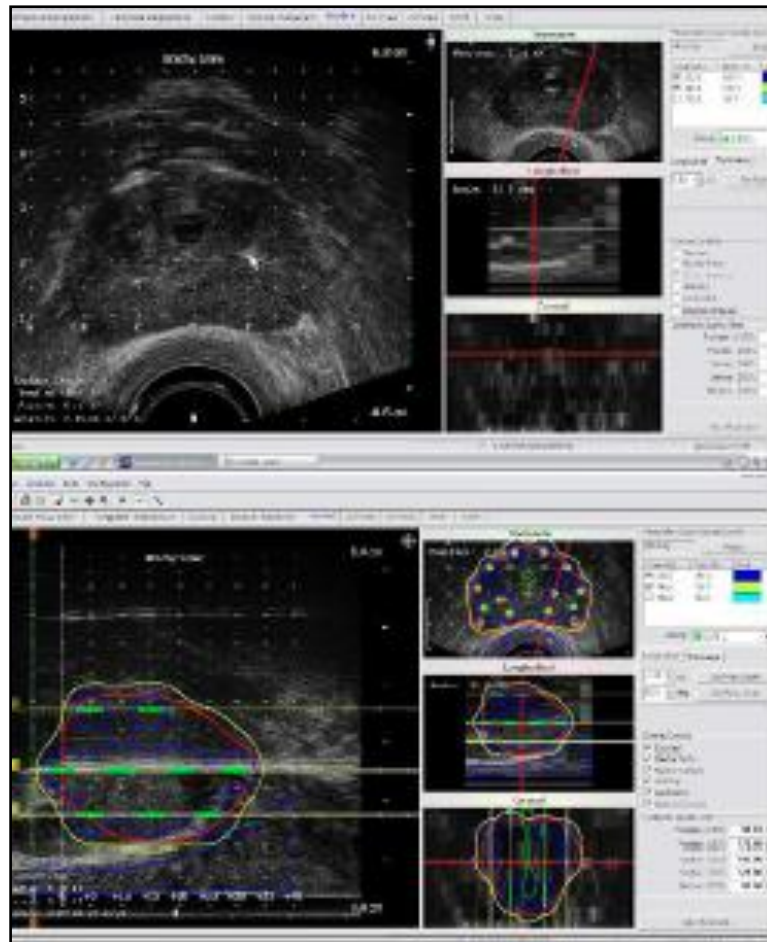


Imagen 21. Adquisición de imágenes

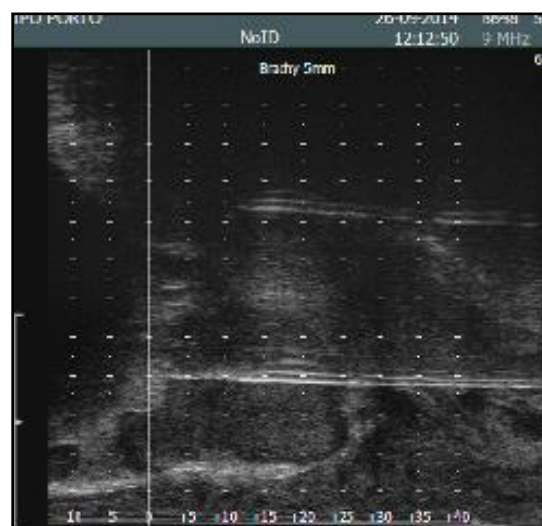


Imagen 22. Colocación de agujas y depósito de semillas.

Dosimetría postimplante.

Existen escasas comunicaciones médicas sobre el empleo de la ecografía para la dosimetría postimplante. La localización de las semillas y la delineación de los límites prostáticos son difíciles de discernir; es un examen incómodo para el paciente, aunque hay características que la hacen atractiva. Así, es un método relativamente sensible, económico, y es la misma modalidad usada en la planificación y en el procedimiento; permite obtener, como en la RM, imágenes longitudinales. La evaluación postimplante se lleva a cabo en el momento de la intervención, mediante una dosimetría intraoperatoria cuando se hace el método dinámico de cálculo de dosis, sin necesidad de realizar una TC a las 4 semanas aunque otros autores lo recomiendan (Imagen 23)

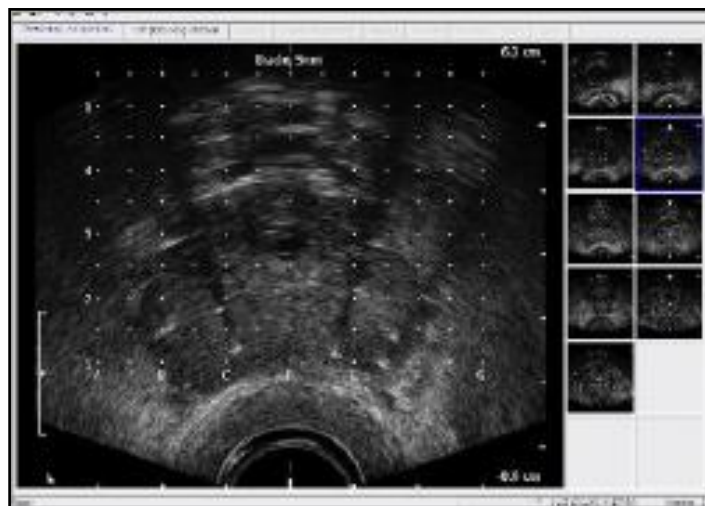


Imagen 23. Imagen axial tras finalizar el implante

En la actualidad el TC y la RMN, es la modalidad de imagen recomendada por todas las sociedades científicas para la evaluación de la calidad del implante (AAPM), ABS y ESTRO), ya que permite una correcta identificación de las semillas con una limitada incertidumbre en la identificación de los órganos (principalmente la próstata). Idealmente, la imagen de RM podría adquirirse para una mejor delimitación de los órganos y la TC para la identificación de las semillas. Ambos conjuntos de imágenes deberían fusionarse para una evaluación dosimétrica completa pero esto no es práctica habitual en muchos servicios de Oncología Radioterápica.

DEFINICIÓN DEL VOLUMEN BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO

Se obtienen los volúmenes ecográficamente y, una vez definidos, el sistema de planificación los reconstruye tridimensionalmente. Se contornea la próstata de base a ápex, pudiendo definirlos cada 2,5 mm/5 mm (Ilustración 32)

VOLUMEN BLANCO

- **GTV (*gross tumour volume*)**

Debe ser delimitado en imagen ecográfica antes de proceder con el implante. Si fuera necesario, podría utilizarse también imagen de RM con bobina endorrectal o estudio espectroscópico.

- **CTV (*clinical target volume*)**

GTV + 3 mm isotrópicos, quizás exceptuando la dirección al recto y a la vejiga.

- **PTV (*planning target volume*)**

La cuantificación de este margen es un tema en permanente debate; la recomendación es que si se realiza dosimetría en tiempo real y fluoroscopia, además de los US, se puede eliminar este margen: CTV = PTV. No obstante, es habitual trabajar con un margen dosimétrico (3-5 mm), en lugar de generar un PTV, que tendría en cuenta cierta probabilidad de diseminación de la enfermedad más allá de la glándula así como la incertidumbre asociada con el posicionamiento final de las semillas.

ÓRGANOS DE RIESGO

- **Uretra**

La práctica habitual es la delimitación circular de este órgano a partir de la identificación de un catéter interior que no genere distensión. Para una mejor visualización se puede instilar gel aireado antes de la obtención de imágenes.

– ***Recto***

Al usar sonda rectal, la pared anterior se visualiza correctamente, aunque puede introducir artefactos por desplazamiento y distensión. La delimitación de la pared externa del recto se considera la recomendación mínima.

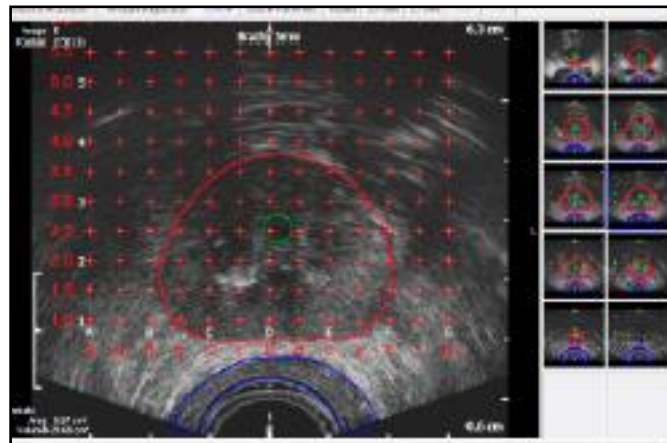


Imagen 24. Contorneo de la próstata y órganos de riesgo

DOSIS, PRESCRIPCIÓN DE LA DOSIS Y OPTIMIZACIÓN

La dosis de prescripción en monoterapia es de 145 Gy para el ^{125}I ^{119 120 123 124}

Prescripción del CTV

- V100 ~ 100 % (el 100% de la próstata deber recibir el 100% de la dosis prescrita)
- D90,CTV > 100% DP (el 100% de la dosis prescrita la debe recibir el 90% de la próstata)
- V150 < 50% (el 50% de la próstata debe recibir menos del 150% de la dosis prescrita)

Dosimetría del recto

- D2cc, recto < 100% DP.
- D0.1cc, recto < 150% DP.

Dosimetría de la uretra

- D10, uretra < 150% DP.
- D30, uretra < 130% DP.

EVALUACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS DOSIS VOLUMEN. DOSIS LIMITANTES EN ÓRGANOS DE RIESGO ^{123 124 119 120}**Prescripción de dosis al volumen blanco**

Si GTV es visible por imagen, debe estar cubierto por la isodosis del 150%.

Para el CTV, los parámetros dosimétricos deben ser:

- V100 ~ 100 %
- D90,CTV > 100% DP
- V150 < 50%

Órganos de riesgo

El recto ($D_{\max} < 200\text{Gy}$, $D_{100} \leq 100\%$ de la prescripción de la dosis, D2 cc < 145 Gy) y uretra ($D_{10} < 150\%$ de la prescripción de la dosis, $D_{30} < 130\%$ de la prescripción de la dosis).

A pesar de las recomendaciones previas, The Royal College of Radiologists del Reino Unido, debido a la experiencia histórica de muchos centros, también considera aceptable $V_{100\text{próstata}} > 98\%$ y $V_{150\text{próstata}} = 40\text{-}65\%$. Debe realizarse una dosimetría post implante y analizar los siguientes parámetros:

- Volúmenes diana: D90%, V100%, y V150%
- Órganos de riesgo: D10% y D30% para la uretra, y D2 cc y D0.1 cc para el recto.

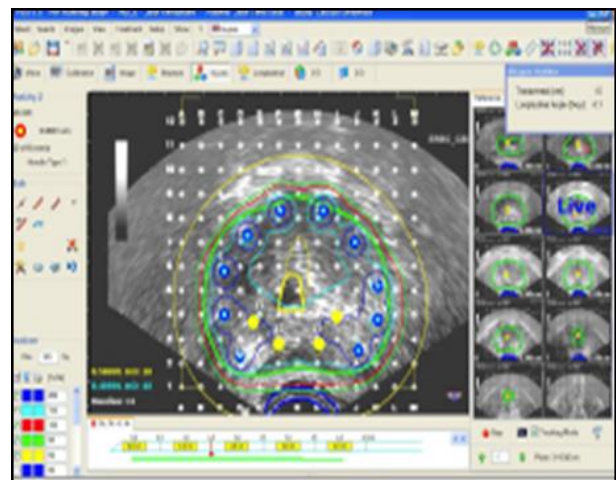
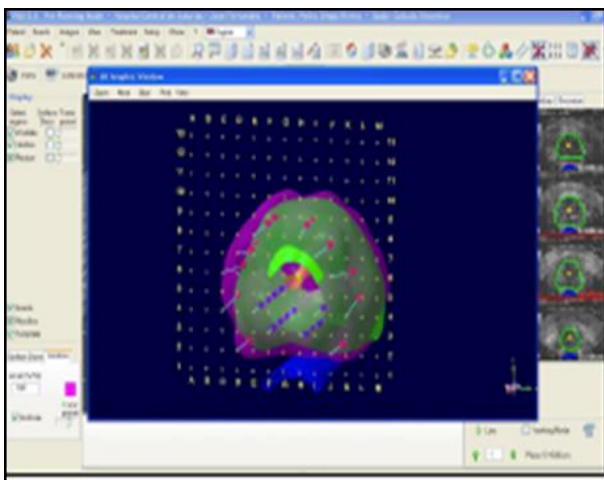
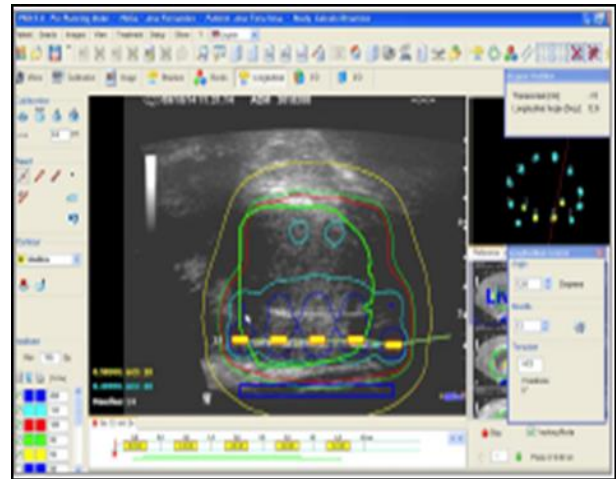
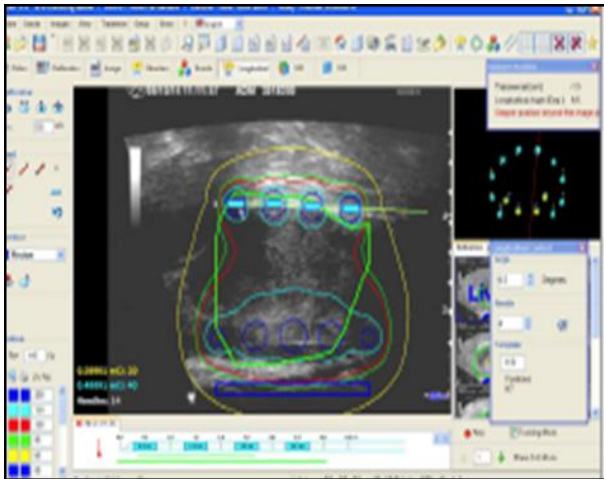


Imagen 25. Imágenes dosimétricas

MÉTODO ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar $\bar{x}(DE)$ o la mediana y el rango intercuartílico $Md(IQR)$, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad determinado mediante el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se usaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se emplearon los diagramas de barras, para variables categóricas; y los de cajas, para variables cuantitativas que asuman o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad (K-S ó S-W)

Estadística analítica

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas fueran dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizó.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica se empleará el test t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gausiano o no, respectivamente.

El estudio de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan Meier. En todos los casos, como grado de significación estadística se empleará un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística será el paquete SPSS® versión 25.

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se reclutaron un total de 245 pacientes varones con una media de edad de 68 años (49 – 82 años).

Todos ellos tuvieron un índice de Karnofsky de media al diagnóstico de 99,43 (4,1) sobre un máximo de 100.

Al diagnóstico, el 16,3% (40 pacientes del total de la muestra) presentaba patología perianal, como:

- Hemorroides externas: 13,5% (33 pacientes)
- Fisuras anales: 1,6% (4 pacientes)
- Fístulas anales: 1,2% (3 pacientes)

Estos datos están reflejados en la Tabla 9.

Los 245 pacientes, recibieron braquiterapia en tratamiento como monoterapia.

79 pacientes (32,2%) había sido sometido a cirugía pélvica previa a la braquiterapia prostática. Los tipos de cirugía se pueden ver en la Tabla 10.

También fue objeto de estudio los antecedentes oncológicos de cada pacientes, habiendo visto que de toda la muestra, 24 pacientes (9,8%) del total había sido diagnosticados de un proceso oncológico previamente como se detalla en la Tabla 11.

Al finalizar el estudio solamente hubo un fallecido por CP (0,4%) de los 245 pacientes que iniciaron el estudio, con la limitación de que no se ha podido hacer el seguimiento completo a todos los pacientes que se trataron debido a diversas causas, principalmente seguimiento en otros centro o en las comunidades autónomas de las que provenían.

Se observaron 17 exitus por causas ajenas al CP (ACVs, segundos tumores, comorbilidades varias..)

Tabla 9. Características de la muestra de pacientes

	Total
	N: 245
	n (%)
Edad	68 (6,2)
$\bar{x}(DE)$	
IK	99,43 (4,1)
$\bar{x}(DE)$	
Hemorroides	33 (13,5)
n (%)	
Fisura Anal	4 (1,6)
n (%)	
Fístula Anal	3 (1,2)
n (%)	
Antecedentes Oncológicos	24 (9,8)
n (%)	
Cirugía Pélvica previa	89 (36,3)
n (%)	

Tabla 10. Tipo de Cirugía Previa

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Adenomectomía Prostática	5	2,0
Hernia Inguinal	46	18,8
Apendicectomía	15	6,1
Transplante renal	1	0,4
Litotomía	1	0,4
Nefrectomía y Linfadenec- tomía	2	0,8
Hemicolectomía Derecha	4	1,6
RTU	5	2,0
Total Operados	79	32,2
Total de Pacientes	245	100

Tabla 11. Tipos de Tumores Previos

	Frecuencia	Porcentaje(%)
Colon	4	1,6
Ca urotelial superficial	7	2,9
Ca Laringe	1	0,4
Melanoma	1	0,4
Hipernefroma	2	0,8
Condrosarcoma	1	0,4
Ca. Labio	1	0,4
Epitelioma basocelular	2	0,8
Cáncer de Pulmón	3	1,2
Timoma	1	0,4
Tumor de pelvis renal	1	0,4
Total pacientes con tumores	24	9,8
Total pacientes	245	100

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

La Supervivencia libre de progresión bioquímica se define como el tiempo transcurrido desde el implante hasta la recaída bioquímica según los criterios de Phoenix ya descritos.

Del total de pacientes de la muestra, 36 (14,69%) fracasaron bioquímicamente durante el seguimiento y un tercio de los pacientes, 10 pacientes (4,08%) lo hicieron dentro de los dos primeros años posteriores a la aplicación de Braquiterapia.

Se ha visto que la Supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años es del 88% y del 78% a los 10 años. Estos datos los podemos ver en la Tabla 12.

Tabla 12. Tabla de Supervivencia libre de progresión bioquímica

	Años	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
		Estimación	Error típico		Estimación	Error típico
1	,293	,996	,004	1		237
4	,791	,992	,006	2		234
6	,920	,987	,007	3		232
9	1,229	,983	,008	4		229
11	1,300	,979	,009	5		227
15	1,440	,974	,010	6		223
21	1,676	,970	,011	7		217
22	1,728	,965	,012	8		216
23	1,771	,961	,013	9		215
29	1,944	,956	,014	10		209
32	2,004	,952	,014	11		206
44	2,533	,947	,015	12		194
46	2,609	,942	,016	13		192
62	3,280	,937	,016	14		176
70	3,551	,931	,017	15		168
71	3,584	,926	,018	16		167
74	3,822	,920	,019	17		164
75	3,858	,914	,019	18		163
78	3,880	,909	,020	19		160
80	3,934	,903	,021	20		158
81	3,937	,897	,021	21		157
91	4,241	,891	,022	22		147
96	4,534	,885	,023	23		142
98	4,564	,879	,024	24		140
105	4,999	,872	,024	25		133
108	5,029	,865	,025	26		130
117	5,257	,858	,026	27		121
125	5,651	,851	,027	28		113

Años	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento			Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
	Estimación	Estimación	Error típico		
129	5,930	,843	,027	29	109
131	5,999	,835	,028	30	107
144	6,538	,826	,029	31	94
164	7,368	,815	,031	32	74
195	9,292	,797	,035	33	43
200	9,818	,776	,040	34	38
232	13,029	,666	,108	35	6
234	13,339	,532	,147	36	4

No llegó a progresar bioquímicamente la mitad de los pacientes (concretamente el 46,8%) a los 13,4 años de seguimiento, como puede verse en el Gráfico 1

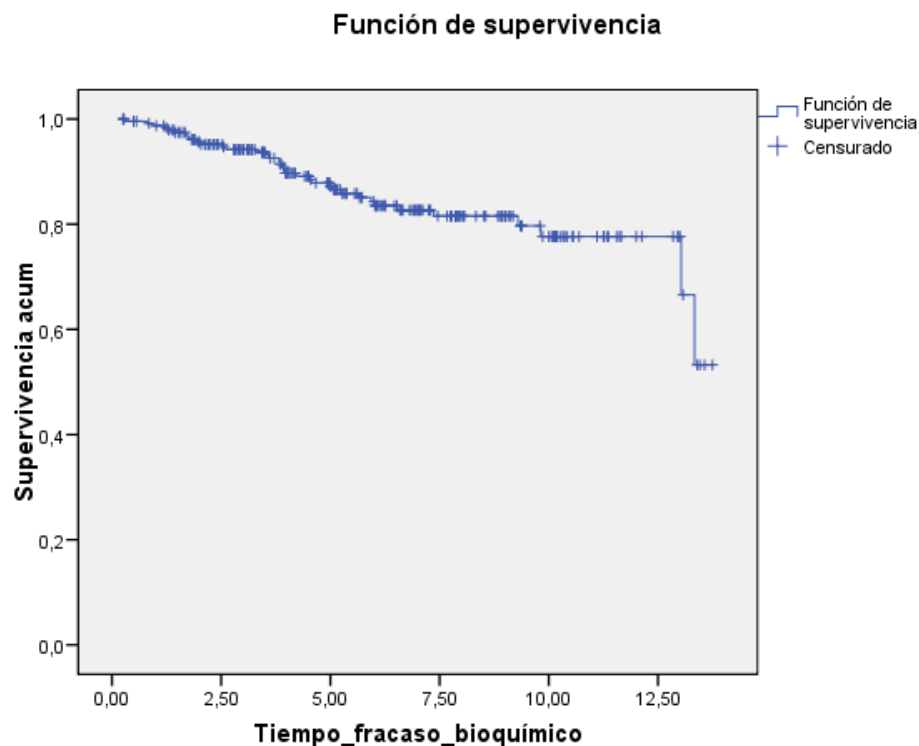


Gráfico 1. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva bioquímica.

RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO Y RECIDIVA BIOQUÍMICA

También ha sido objeto de estudio la posible relación entre el D90 (Dosis que recibe el 90% de la próstata) y el D100 (Dosis que recibe el 100% de la próstata) con la recidiva Bioquímica.

En cuanto al D90:

La media de dosis en el D90 de los pacientes que presentaron recidiva bioquímica fue de 149,5 (21,9)

La media de dosis en el D90 de los pacientes que NO presentaron recidiva bioquímica fue de 159,4 (12,5).

Así pues los pacientes que NO tuvieron recidiva bioquímica recibieron 9,8 Gy más (IC 95% 4,7 – 15) con una $p < 0,001$.

La precisión del Intervalo de confianza del 95% en cuanto a los Gy de más que tienen los que presentaron recidiva bioquímica es bastante amplia, posiblemente sería más preciso si se incrementara en un estudio posterior el número de pacientes con recidiva bioquímica

Por tanto podemos concluir que existe una relación estadísticamente significativa entre el D90 y la recidiva bioquímica, en el sentido de que recidivaron más los pacientes con un D90 de 149,52Gy de media (21,91) $p < 0,001$.

Tabla 13.Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica

	Recidiva bioquímica (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 90% de la próstata	si	36	149,5290	21,90853	1,56092
	no	197	159,3511	12,47962	2,07994

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 90% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	28,378	,000	-2,611	231	,010	-9,82208	3,76235	-17,23499	-2,40916
	No se asumen varianzas iguales			-3,777	80,941	,000	-9,82208	2,60050	-14,99631	-4,64784

En cuanto al D100:

La media de dosis en el D100 de los pacientes que presentaron recidiva bioquímica fue de 94,8(19,6)

La media de dosis en el D100 de los pacientes que NO presentaron recidiva bioquímica fue de 106,2 (13).

Así pues los pacientes que NO tuvieron recidiva bioquímica recibieron 11,4 Gy más (IC 95% 6,2 – 16,6) con una $p < 0,001$.

La precisión del Intervalo de confianza del 95% en cuanto a los Gy de más que tienen los que presentaron recidiva bioquímica es bastante amplia, posiblemente sería más preciso si se incrementara en un estudio posterior el número de pacientes con recidiva bioquímica

Tabla 14. Relación entre el D100 y la recidiva bioquímica

	Recidiva bioquímica (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 100% de la próstata	si	191	94,7461	19,63371	1,42065
	no	36	106,1517	13,01777	2,16963

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilate- ral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 100% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	10,506	,001	- 3,346	225	,001	-11,40559	3,40833	-18,12193	-4,68926
	No se asumen varianzas iguales			- 4,398	69,106	,000	-11,40559	2,59336	-16,57906	-6,23212

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL

El número de recidivas locales observados durante el período de estudio fue de 18 casos, (7,4%). Todos estos pacientes presentaron recidiva bioquímica previamente.

El primero apareció a los 1,5 años y el último a los 13,7 años.

A los 5 años quedan libres de recidiva local el 95,3% y a los 10 años el 89,2% .Estos datos quedan reflejados en la Tabla 15.

Tabla 15. Tabla de Supervivencia de la recidiva local

	Años	tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Error estándar		
10	1,506	,996	,004	1	232
20	2,166	,991	,006	2	222
22	2,237	,987	,008	3	220
30	2,434	,982	,009	4	212
62	3,775	,977	,010	5	180
69	4,123	,971	,012	6	173
76	4,378	,965	,013	7	166
80	4,479	,959	,014	8	162
90	4,991	,953	,015	9	152
138	6,897	,944	,018	10	104
140	6,924	,935	,020	11	102
152	7,324	,925	,022	12	90
160	7,751	,913	,024	13	82
200	10,193	,892	,032	14	42
214	11,066	,861	,043	15	28
230	13,279	,795	,075	16	12
232	13,350	,723	,097	17	10
240	13,728	,482	,207	18	2

Algo más de la mitad de los pacientes (51,8%) presentaron la recidiva local a los 12,1 años con un IC 95% (11,4 y 12,6 años) como se puede ver en la Tabla 15 y en el Gráfico 2.

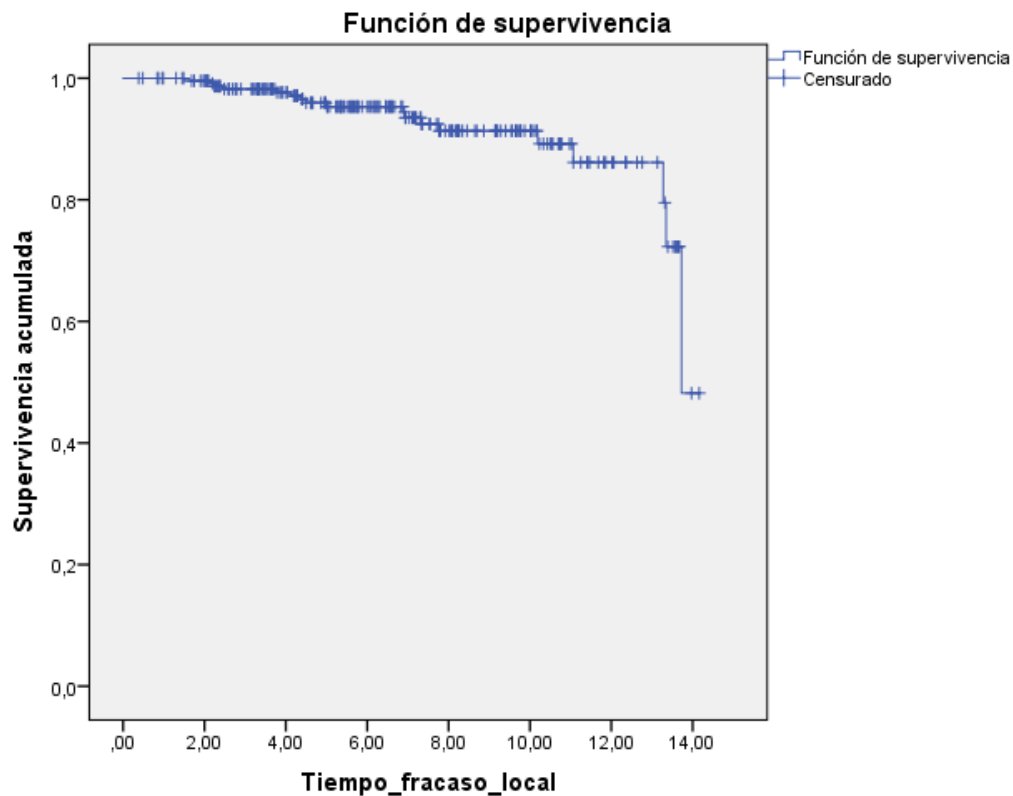


Gráfico 2. Tiempo hasta la recidiva local

RELACIÓN ENTRE DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA LOCAL

Hemos estudiado también la posible relación entre el D90 (Dosis que recibe el 90% de la próstata) y el D100 (Dosis que recibe el 100% de la próstata) con la recidiva local.

En cuanto al D90:

La media de dosis en el D90 de los pacientes que presentaron recidiva local fue de 150,47 (21,24)

La media de dosis en el D90 de los pacientes que NO presentaron recidiva local fue de 157,9 (17,11).

Así pues los pacientes que NO tuvieron recidiva local recibieron 7,43 Gy más (IC 95% 1,47 – 16,32) con una $p : 0,097$.

La precisión del Intervalo de confianza del 95% en cuanto a los Gy de más que tienen los que presentaron recidiva local es bastante amplia (1,47 – 16,32), posiblemente sería más preciso si se incrementara en un estudio posterior el número de pacientes con recidiva local.

Por tanto podemos concluir que NO existe una relación estadísticamente significativa entre el D90 y la recidiva local aunque si se observa una clara tendencia en el sentido que recidivaron localmente menos los pacientes con dosis al D90 más altas.

Tabla 16. Relación entre el D90 y la recidiva local

	recidiva local (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 90% de la prostata	Sí	215	150,4727	21,24236	1,44872
	No	18	157,9017	17,11992	4,03520

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bi-lateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 90% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	4,679	,032	-1,444	231	,150	-7,42897	5,14459	-17,56529	2,70735
	No se asumen varianzas iguales			-1,733	21,636	,097	-7,42897	4,28738	-16,32913	1,47119

En cuanto al D100:

La media de dosis en el D100 de los pacientes que presentaron recidiva local fue de 95,72 (19,29)

La media de dosis en el D100 de los pacientes que NO presentaron recidiva bioquímica local fue de 106,16 (15,03).

Así pues los pacientes que NO tuvieron recidiva local recibieron 10,44 Gy más (IC 95% 1,23 –19,63) con una $p : 0,026$.

La precisión del Intervalo de confianza del 95% en cuanto a los Gy de más que tienen los que presentaron recidiva bioquímica local es, al igual que en los resultados previos, bastante amplia posiblemente sería más preciso si se incrementara en un estudio posterior el número de pacientes con recidiva local.

Por tanto podemos concluir que SÍ existe una relación estadísticamente significativa entre el D100 y la recidiva local, en el sentido de que recidivaron menos los pacientes con media de dosis más alta , 106,16Gy (15,03). IC al 95% (IC 95% 1,23 – 19,63) con una $p : 0,026$.

Tabla 17.Relación entre el D100 y la recidiva Local

	recidiva local (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 100% de la prostata	Sí	209	95,7276	19,29846	1,33490
	No	18	106,1611	15,03660	3,54416

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bi-lateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 100% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	3,720	,055	-2,234	225	,026	-10,43355	4,66963	-19,63535	-1,23175
	No se asumen varianzas iguales			-2,755	22,129	,012	-10,43355	3,78722	-18,28511	-2,58199

DOSIMETRÍA VOLUMEN BLANCO

Se han estudiado los datos dosimétricos recogidos en la muestra de pacientes, así se ha visto que la dosis media en el 100% de la próstata es de 96,6 Gy con una desviación estándar de 19,1Gy y que la dosis media en el 90% de la próstata es de 151,2Gy con una desviación estándar de 21Gy. Vemos estos resultados en la Tabla 18

Tabla 18. Dosis media en el 100% y 90% de la próstata.

		Dosis en el 100% de la próstata	Dosis en el 90% de la próstata
N	validos	230	236
	perdidos	15	19
Media		96,60	151,16
Desviación Estándar		19,05	20,91

En la Tabla 19 se ha estudiado la media de volumen prostático que recibe el 100%, 90%, 150% y el 200% de la dosis prescrita. Así vemos que:

- El 97,6% de la próstata recibe el 100% de la dosis prescrita de media con una desviación estándar de 2,6.
- El 98,4% de la próstata recibe el 90% de la dosis prescrita de media con una desviación estándar de 1,2.
- El 54% de la próstata recibe el 150% de la dosis prescrita de media con una desviación estándar de 5,9.
- El 22,7% de la próstata recibe el 200% de la dosis prescrita de media con una desviación estándar de 5,7.

Tabla 19.Relación entre volumen prostático y Dosis Recibida

		volumen de próstata que re- cibe el 100% de la dosis	volumen de próstata que re- cibe el 90% de la dosis	volumen de próstata que re- cibe el 150% de la dosis	volumen de próstata que re- cibe el 200% de la dosis
N	Válido	236	229	236	236
	Perdidos	9	16	9	9
Media		97,5942	98,4154	54,0730	22,7300
Desviación estándar		2,69286	1,21933	5,95825	5,76906

DOSIMETRÍA ÓRGANOS DE RIESGO

En cuanto a las dosis medias recibidas por los órganos de riesgo, uretra y recto, se ha estudiado para el 100% y el 90%. Así:

La dosis media en el 100% de la uretra es de 84,8Gy con una desviación estándar de 22,8Gy

La dosis media en el 90% de la uretra es de 116,4Gy con una desviación estándar de 23,3Gy

Tabla 20.Dosis media en el 100% y el 90% de la Uretra

		Dosis en el 100% de la uretra	Dosis en el 90% de la uretra
N	validos	230	236
	perdidos	15	9
Media		84,83	116,39
Desviación Estándar		22,83	23,27

En cuanto a la dosimetría en recto, se ha estudiado que:

- La dosis media en el 100% del recto es de 21,5Gy con una desviación estándar de 9,86
- La dosis media en el 90% del recto es de 38 Gy con una desviación estándar de 11,8

Tabla 21. Dosis media en el 100% y el 90% del recto

		Dosis en el 100% del recto	Dosis en el 90% del recto
N	validos	230	230
	perdidos	15	15
Media		21,48	38,03
Desviación Estándar		9,81	11,83

La mediana del volumen de recto que recibe el 100% de la dosis prescrita es de 0,32cc (0,77)

Tabla 22. Mediana del V100

N	Válido	228
	Perdidos	17
Percentiles	25	,1000
	50	,3200
	75	,8675

En cuanto al volumen de recto que recibe el 100% de la dosis, la mitad de los pacientes presentaron una irradiación al recto de 0,3cc. En el otro 50% de los pacientes, la dispersión fue mucho más elevada, desde ese 0,3cc hasta 2cc.

RELACIÓN ENTRE LA DOSIS A URETRA Y LA TOXICIDAD GENITOURINARIA (GU)

Ha sido objeto de estudio la posible relación entre la media de dosis al 90% y al 100% de la uretra y el desarrollo de toxicidad Genitourinaria (GU) en los distintos grados descritos por la RTOG (Sin toxicidad, G1, G2 y G3) durante el primer año de seguimiento.

Se observa claramente en la **Tabla 23** que la media de dosis al 90% de la uretra al mes del implante fue de 115,16 (25,11) Gy, siendo la media de dosis al 100% de la uretra de 83,35 (23,65) Gy en los pacientes que NO presentaron toxicidad.

Como era previsible, los pacientes que presentaron toxicidades desde la G1 hasta la G3 tuvieron una media de dosis más alta tanto al D90 como al D100 de la uretra, salvo en el caso del desarrollo de toxicidad G3 , se observa que la media de dosis es inferior, esto es debido a que sólo desarrollaron este grado de toxicidad 5 pacientes de los 245 analizados por lo tanto este resultado no es valorable.

Haciendo el mismo desarrollo con los meses consecutivos, se han obtenido medias de dosis tanto al D90 como al D100 más altas en los pacientes que desarrollaron toxicidad y en los casos en los que no ha sido así, el motivo es que sólo desarrollaron la toxicidad uno o dos pacientes por lo que el tamaño muestral tan pequeño hace que la muestra no esté balanceada.

En el análisis estadístico NO se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre medias de dosis para el D90 y el D100 de la uretra y el desarrollo de toxicidad, aunque sí se ha visto una tendencia al desarrollo de toxicidad Genitourinaria en su forma leve en pacientes con media de dosis más altas.

Tabla 23. de relación entre el uD90 y la Toxicidad Genitourinaria por subgrupos (GU)

		TOXICIDAD				p
		0	1	2	3	
		x(DE)	x(DE)	x(DE)	x(DE)	
1 MES	uD90	115,16	117,73	133,41	120,41	0,317
		(25,11)	(18,77)	(25,31)	(17,04)	
	uD100	83,35	87,12	90,78	90,96	0,565
		(23,65)	(21,08)	(23,17)	(29,31)	
3 MESES	uD90	115,18	118,80	140,10	109,39	0,132
		(23,35)	(22,26)	(21,08)	(8,25)	
	uD100	84,14	87,11	95,09	76,33	0,585
		(22,67)	(23,69)	(19,13)	(24,97)	
6 MESES	uD90	116,61	115,0	126,83	141,7	0,471
		(22,73)	(25,36)	(19,06)	(0)	
	uD100	85,44	83,44	85,04	101,5	0,862
		(22,48)	(25,06)	(22,58)	(0)	
12 MESES	uD90	117,06	118,76	100,07	83,8	0,437
		(23,38)	(21,47)	(0)	(0)	
	uD100	117,06	118,76	100,07	46,2	0,209
		(23,38)	(21,47)	(0)	(0)	

Estos hallazgos nos han llevado a agrupar a los pacientes en: con toxicidad y sin toxicidad en búsqueda de la significación estadística entre media de dosis a uretra y desarrollo de Toxicidad GU.

Como se observa en la Tabla 24, en prácticamente todos los casos la media de dosis para el D90 y el D100 de la uretra son mayores en los pacientes que SI desarrollaron toxicidad, se alcanzó la significación estadística en el estudio de la relación dosis-toxicidad al primer mes, considerándose ésta, toxicidad Genitourinaria aguda.

Así vemos en la tabla que:

La dosis media recibida por el 90% y el 100% de la uretra fue de 118,77 (19,20) y 87,55(21,43) Gy respectivamente en los pacientes que SI presentaron toxicidad aguda

frente a 115,16(25,10) y 83,35(23,65) Gy en los pacientes que NO presentaron toxicidad aguda, se alcanzó la significación estadística con un IC al 95% (2,52-9,75).

Tabla 24.Relación entre el uD90 y la Toxicidad GU SIN subgrupos

		TOXICIDAD		
		SI	NO	p
		x(DE)	x(DE)	
1 MES	uD90	118,77 (19,20)	115,16 (25,10)	0,004
	uD100	87,55 (21,43)	83,35 (23,65)	0,146
3 MESES	uD90	119,63 (22,27)	115,18 (23,35)	0,345
	uD100	87,10 (23,38)	84,13 (22,67)	0,941
6 MESES	uD90	117,12 (24,77)	116,61 (22,73)	0,661
	uD100	84,06 (24,36)	85,44 (22,4)	0,545
12 MESES	uD90	116,77 (21,96)	117,06 (23,38)	0,923
	uD100	84,89 (28,59)	85,61 (21,76)	0,029

RELACIÓN ENTRE LA DOSIS A RECTO Y LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (GI)

Como se observa en la Tabla 25, la media de dosis al 90% del recto al mes del implante fue de 37,53 (11,88) Gy, siendo la media de dosis al 100% del recto de 21,27 (9,97) Gy en los pacientes que NO presentaron toxicidad.

Al igual que en el caso de la uretra, los pacientes que presentaron toxicidades desde la G1 hasta la G3 tuvieron una media de dosis más alta tanto al D90 como al D100 del recto, salvo en el caso del desarrollo de toxicidad G3, se observa que la media de dosis es inferior, esto es debido a que sólo desarrollaron este grado de toxicidad en 6 pacientes de los 245 analizados por lo tanto este resultado no es valorable.

Haciendo el mismo desarrollo con los meses consecutivos, se han obtenido medias de dosis tanto al D90 como al D100 más altas en los pacientes que desarrollaron toxicidad y en los casos en los que no ha sido así, el motivo es que sólo desarrollaron la toxicidad uno o dos pacientes por lo que el tamaño muestral tan pequeño hace que la muestra no esté balanceada.

En el análisis estadístico SI se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la media de dosis para el D90 del recto y el desarrollo de toxicidad el primer mes tras el implante con una media en el momento del implante de 37,53 (11,88)Gy, de 44,62 (9,68)Gy para los que desarrollaron toxicidad G1 y de 36,80(0)Gy para los que desarrollaron toxicidad G3 con una $p:0,050$. En el resto de casos se ha visto una tendencia al desarrollo de toxicidad Gastrointestinal en su forma leve en pacientes generalmente con medias de dosis más altas, en los que casos en los que la media de dosis no es más alta es porque había un solo paciente con ese grado de toxicidad y la muestra no estaba balanceada.

Tabla 25. Relación entre el rD90 y rD100 con la Toxicidad GI por subgrupos.

		TOXICIDAD				
		0	1	2	3	p
		x(DE)	x(DE)	x(DE)	x(DE)	
1 MES	rD90	37,53	44,62		36,80	0,050
		(11,88)	(9,68)		(0)	
	rD100	21,27	24,54		18,2	0,378
		(9,97)	(7,98)		(0)	
3 MESES	rD90	38,14	36,78	35,70	40,00	0,964
		(12,0)	(10,13)	(0)	(4,52)	
	rD100	21,67	19,19	18,60	23,60	0,788
		(10,09)	(6,44)	(0)	(7,63)	
6 MESES	rD90	38,02	38,39		43,20	0,905
		(11,86)	(12,47)		(0)	
	rD100	21,29	24,49		29,00	0,381
		(9,38)	(16,06)		(0)	
12 MESES	rD90	38,31	34,47	35,70	43,20	0,914
		(11,89)	(16,20)	(0)	(0)	
	rD100	21,68	18,71	16,60	29,00	0,825
		(9,97)	(8,88)	(0)	(0)	

Como en el caso de la Uretra, hemos agrupado a los pacientes en: con toxicidad y sin toxicidad en búsqueda de la significación estadística entre media de dosis a uretra y desarrollo de Toxicidad GU.

En la **Tabla 26**, se observa que en prácticamente todos los casos la media de dosis para el D90 y El D100 del recto son mayores en los pacientes que desarrollaron toxicidad, NO se alcanzó la significación estadística en el estudio de la relación dosis-toxicidad en ninguno en ninguno de los grados ni para toxicidad aguda ni para crónica.

Tabla 26. Relación entre el rD90 y rD100 con la Toxicidad GI SIN subgrupos

		TOXICIDAD		
		SI	NO	p
		x(DE)	x(DE)	
1 MES	rD90	44,21 (9,58)	37,53 (11,88)	0,490
	rD100	24,21 (7,89)	21,27 (9,97)	0,874
3 MESES	rD90	37,08 (9,32)	38,14 (12,00)	0,263
	rD100	19,65 (6,30)	21,67 (10,09)	0,356
6 MESES	rD90	38,36 (10,64)	38,04 (11,98)	0,908
	rD100	23,48 (13,56)	21,34 (9,49)	0,499
12 MESES	rD90	35,27 (11,18)	38,35 (11,91)	0,535
	rD100	20,06 (7,17)	21,71 (9,96)	0,605

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La Supervivencia Global se describe como el tiempo transcurrido desde la braquiterapia hasta la última observación, siendo el período de observación máximo de 15 años (fecha de la última revisión) .

Se observaron 18 éxitos (7,35%), de los cuales 17 fueron por causas ajenas al Cáncer de próstata (ACVs, segundos tumores, comorbilidades varias..).

La supervivencia global de nuestra serie a 5 años es del **95,3%** y a 10 años del **90%**

El primer éxito se presentó a los 1,5 años del tratamiento, se trata del paciente que presentó la recidiva bioquímica precoz, a los pocos meses del tratamiento y el último éxito se produjo 12 años más tarde. Esto se describe a continuación en la

Tabla 27.

Los 224 casos restantes (91,43%) estaban vivos a fecha de la última revisión. Hubo 3 pacientes de los 245 iniciales de los que no hemos podido obtener esta información (casos perdidos).

Tabla 27. Tabla de Supervivencia Global

Proporción acumulada que sobrevive					
en el tiempo				N de eventos acumulados	N de casos restantes
Años	Estimación	Error estándar			
10	1,506	,996	,004	1	232
20	2,166	,991	,006	2	222
22	2,237	,987	,008	3	220
30	2,434	,982	,009	4	212
62	3,775	,977	,010	5	180
69	4,123	,971	,012	6	173
76	4,378	,965	,013	7	166
80	4,479	,959	,014	8	162
90	4,991	,953	,015	9	152
138	6,897	,944	,018	10	104

140	6,924	,935	,020	11	102
152	7,324	,925	,022	12	90
160	7,751	,913	,024	13	82
200	10,193	,892	,032	14	42
214	11,066	,861	,043	15	28
230	13,279	,795	,075	16	12
232	13,350	,723	,097	17	10
240	13,728	,482	,207	18	2

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA

La supervivencia por cáncer de próstata durante el período de observación de 15 años y medio es del 99,4%; objetivándose únicamente un caso de éxitus por cáncer de próstata específico a los 5,1 años; lo que supone un 0,4%.

Este paciente presentó recidiva bioquímica a los 15 meses del tratamiento con braquiterapia, iniciándose entonces tratamiento con bloqueo androgénico de primera línea, llevando a cabo seguimiento trimestral desde entonces con buen control de PSA los dos primeros años, siendo ésta la mediana de tiempo de duración del efecto del bloqueo androgénico. Posteriormente el paciente desarrolló metástasis óseas y finalmente falleció por cáncer de próstata (

Tabla 28).

Tabla 28. Tabla de Supervivencia por Cáncer de Próstata

Años	Estimación	Error estándar	N de eventos acumulados	N de casos restantes
5,103	,994	,006	1	155

En el Gráfico 1, se puede ver claramente cómo se produce un fallecimiento aproximadamente a los cinco años estando el resto de pacientes vivos.

De 155 pacientes no disponemos de datos durante todo el período de observación que fue de 15 años ya que muchos pacientes vinieron a tratarse en el Hospital Central de la Defensa y posteriormente llevaron a cabo el seguimiento en sus comunidades autónomas o en sus centros de referencia.

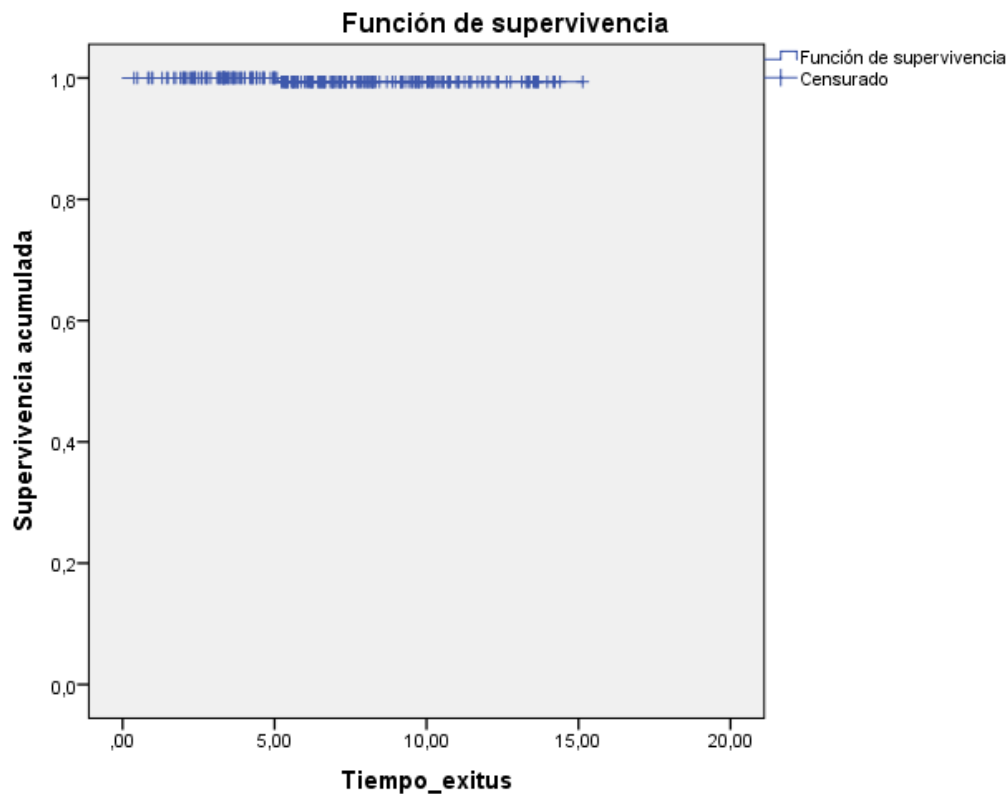


Gráfico 1. Gráfica de Supervivencia Cáncer de Próstata específica

SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS

De los 245 pacientes de la muestra, 9 pacientes (3,7%) presenta metástasis durante el período de observación (ganglionares y/o óseas).

Al año y medio ya se habían producido tres metástasis, siendo la primera a los seis meses desde el procedimiento.

Se trata del paciente que presentó valores extremos de PSA desde la primera revisión con valores entre los 20-30ng/ml.

A los cinco años que es el tiempo que oncológicamente se considera de mayor riesgo de recidiva, se produjeron siete casos de metástasis óseas o ganglionares., lo que se correspondería con un 3,6% de los pacientes iniciales.

Posteriormente a esos cinco años, sólo hubo un caso a los ocho años, quedando así libre de metástasis el 94.5% de los pacientes iniciales.

Esto se puede ver a continuación en la Tabla 29.

Tabla 29. Tabla de Supervivencia libre de metástasis

Proporción acumulada que
sobrevive en el tiempo

	Años	Estimación	Error estándar	N de eventos acumulados	N de casos restantes
3	,564	,996	,004	1	238
9	1,383	,992	,006	2	232
10	1,421	,987	,007	3	231
48	3,321	,982	,009	4	193
78	4,438	,976	,011	5	163
79	4,479	,970	,012	6	162
93	5,207	,964	,014	7	148
98	5,331	,957	,015	8	143
161	7,995	,945	,019	9	80

A partir de los 8 años desde el tratamiento no se objetivó ninguna metástasis, todas fueron previas (Gráfico 2).

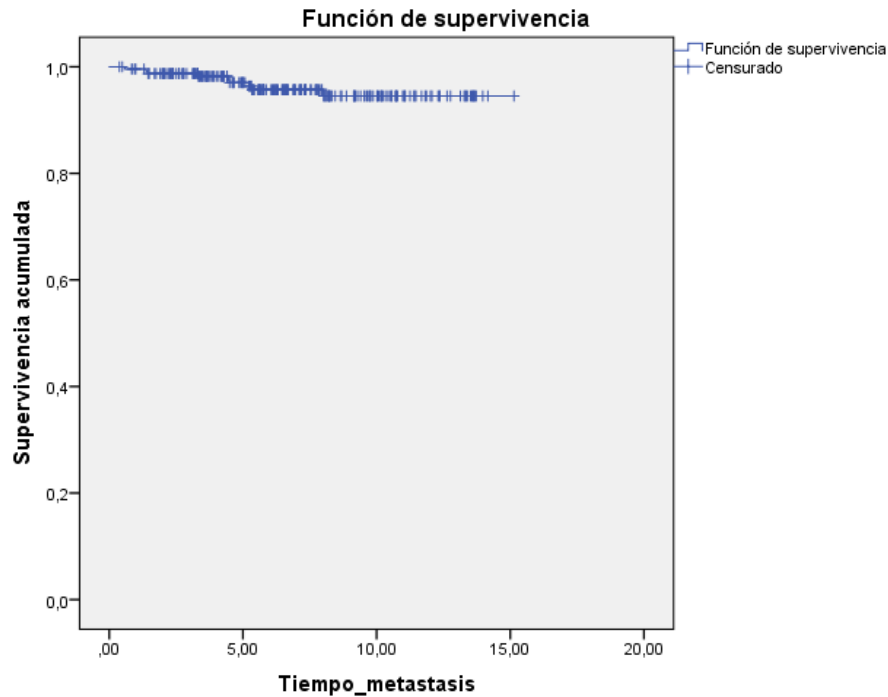


Gráfico 2. Tiempo hasta la aparición de metástasis

La localización de las metástasis en nuestra serie es ganglionar y ósea.

Se observa una metástasis ganglionar que se produjo a los 5,2 años del tratamiento y 6 casos metástasis óseas; la primera a los 6 meses y la última a los 5,3 años (Tabla 30).

Se trata del paciente mencionado anteriormente que elevó valores de PSA en la primera revisión.

Tabla 30. Tabla de Supervivencia de metástasis óseas y ganglionares

Localización de las me- tástasis		Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo					N de even- tos acumu- lados		N de casos restantes
		Años	Estimación	Error estándar	N de even- tos acumu- lados	N de even- tos acumu- lados			
Óseas	1	,564	,833	,152	1	5			
	2	1,383	,667	,192	2	4			
	3	3,321	,500	,204	3	3			
	4	4,438	,333	,192	4	2			

	5	4,479	,167	,152	5	1
	6	5,331	,000	,000	6	0
gangliona- res	1	5,207	,000	,000	1	0

FRECUENCIA DE TOXICIDAD

Un parámetro muy importante que ha sido analizado es la presencia de toxicidad Genitourinaria (GU) y Gastrointestinal (GI) a lo largo del período de estudio.

Comenzando por la toxicidad gastrointestinal en el Gráfico 3; Vemos como los pacientes presentan en un porcentaje más alto toxicidad aguda leve, al mes y a los tres; a los seis meses desde el implante también hay un pico (9%) considerándose ya toxicidad crónica, posteriormente decae significativamente (3% a los 12 y 24 meses) y a los treinta y seis meses vuelve a presentarse un pico de pacientes con toxicidad gastrointestinal (10%).

Tabla 31. Presencia de toxicidad gastrointestinal (GI) a lo largo del período de estudio

Meses	1	3	6	12	24	36
Toxicidad rectal leve n (%)	19 (7,8)	18 (7,5)	20 (8,5)	6 (2,6)	6 (2,9)	18 (10,4)

Estos datos se ven muy bien a continuación de manera gráfica:

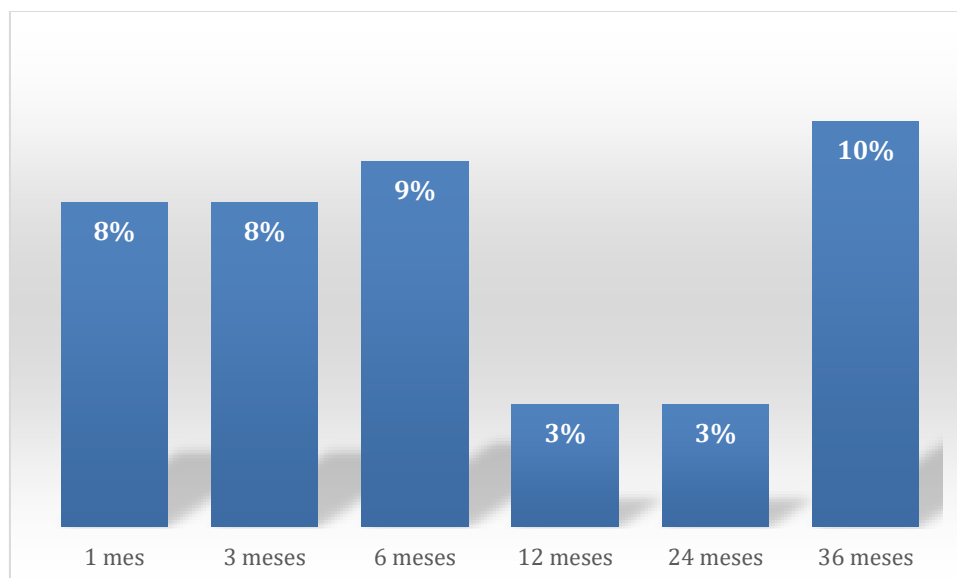


Gráfico 3. Frecuencia de toxicidad gastrointestinal leve

Por otro lado se ha observado en lo referente a la toxicidad genitourinaria, que hemos dividido en leve y moderada/severa; el porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad fue más alto en los primeros meses en la toxicidad leve, decayendo a partir del segundo año de manera significativa. Sin embargo a la toxicidad moderada/severa se presentan un porcentaje muy bajo de pacientes, existiendo un repunte a los tres años del implante son un porcentaje del 4,4%. Vemos estos resultados en la Tabla 32

Tabla 32. Presencia de toxicidad genitourinaria (GU) a lo largo del período de estudio

meses	1	3	6	12	24	36
Toxicidad leve	78	62	40	26	22	14
n(%)	(32,1)	(25,8)	(16,9)	(11,1)	(10,5)	(7,7)
Toxicidad moderada/severa	11	8	8	3	3	8
n (%)	(4,5)	(3,3)	(3,4)	(1,3)	(1,4)	(4,4)

Estos datos lo podemos ver reflejados de manera clara en la siguiente representación gráfica:

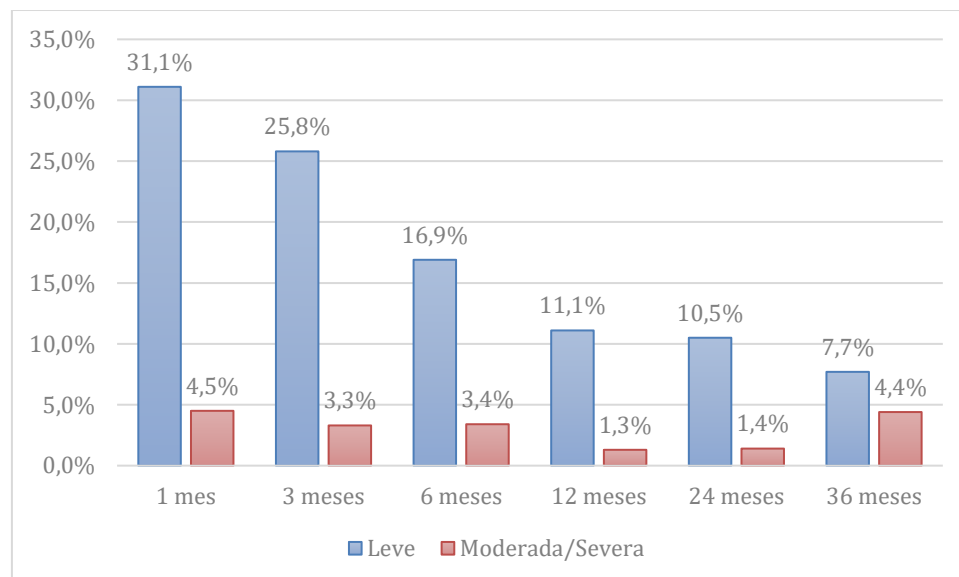


Gráfico 3.Frecuencia de Toxicidad genitourinaria

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (GI). (Tabla 33)

Hemos evaluado la toxicidad aguda (considerándose hasta el día 90 post implante) y tardía Gastrointestinal, como: Grado I,II,III y IV (Tabla 8) a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses desde el tratamiento. La evolución de la sintomatología de los pacientes durante el período de seguimiento, es:

– Al mes:

No presentaron toxicidad 222 pacientes, presentaron toxicidad leve (G1) 17 pacientes y un paciente lo hizo de manera moderada (G2).

– A los tres meses:

De los pacientes sin toxicidad, 9 pacientes (4,1%) la manifestaron de forma leve, no hubo en la primera revisión trimestral ningún paciente con toxicidad gastrointestinal moderada o severa.

De los 17 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 9 pacientes mejoraron (el 52,9%), 6 pacientes se mantuvieron igual y 2 pacientes empeoraron.

El único paciente que tuvo incontinencia moderada-severa, quedó asintomático.

– A los seis meses:

De los pacientes sin toxicidad, 9 pacientes (4,1%) la manifestaron de forma leve y ninguno en la forma moderada o severa.

De los 16 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 10 pacientes mejoraron (el 62,5%), 5 pacientes se mantuvieron igual y 1 paciente empeoró.

El único paciente que tuvo incontinencia moderada-severa, quedó asintomático.

– A los doce meses:

De los pacientes sin toxicidad, 2 pacientes (0,9%) la manifestaron de forma leve, 1 paciente desarrolló toxicidad moderada o severa.

De los 17 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 14 pacientes pasaron a estar asintomáticos (el 82,4%), 1 paciente se mantuvo igual y 2 pacientes empeoraron.

El único paciente que tuvo incontinencia moderada-severa, quedó asintomático.

– A los 24 meses:

De los pacientes sin toxicidad, 2 pacientes (1%) la manifestaron de forma leve, 3 pacientes (1,6%) desarrollaron toxicidad moderada o severa.

De los 16 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 15 pacientes pasaron a estar asintomáticos (el 93,8%), y 1 paciente empeoró.

El único paciente que tuvo incontinencia moderada-severa, quedó asintomático.

Aunque los resultados a los 24 meses no fueron estadísticamente significativos, se pudo observar una tendencia en cuanto a la mejoría al igual que en los periodos anteriores y posteriores.

– A los 36 meses:

De los pacientes sin toxicidad, 15 pacientes desarrollaron toxicidad leve (9%) y 1 paciente (0,6%) la manifestaron de forma moderada

De los 15 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 12 pacientes pasaron a estar asintomáticos (el 80%) y 2 pacientes se mantuvieron igual y 1 paciente empeoró.

El único paciente que tuvo incontinencia moderada-severa, quedó asintomático.

Tabla 33. Toxicidad aguda y tardía Gastrointestinal

		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
		No n=222	Leve(G1) n=17	Mode- rado/Severo (G2-G3) n=1	p<0.001
3 meses	No	213(95,9)	9(52,9)	0	
	Leve (G1)	9(4,1)	6(35,3)	0	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	0	2(11,8)	1(100)	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
6 meses		No n=219	Leve n=16	Mode- rado/Severo n=1	p<0.001
	No	205(93,6)	10(62,5)	1(100)	
	Leve(G1)	9(4,1)	5(31,3)	0	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	5(2,3)	1(6,3)	0	

		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
12 meses		No n=215	Leve n=17	Mode- rado/Severo n=1	p<0.001
	No	212(98,6)	14(82,4)	1(100)	
	Leve (G1)	2(0,9)	1(5,9)	0	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	1(0,5)	2(11,8)	0	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
24 meses		No n=192	Leve n=16	Mode- rado/Severo n=1	P =0,752
	No	187(97,4)	15(93,8)	1(100)	
	Leve (G1)	2(1)	0	0	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	3(1,6)	1(6,3)	0	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
36 meses		No n=166	Leve n=15	Mode- rado/Severo n=1	p<0.001
	No	150(90,4)	12(80)	1(100)	
	Leve(G1)	15(9)	2(13,3)	0	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	1(0,6)	1(6,7)	0	

TOXICIDAD GENITOURINARIA (Tabla 34)

En cuanto a la toxicidad aguda y tardía Genitourinaria, también ha sido objeto de estudio. Se ha evaluado como: sin toxicidad, leve (G1) y moderada/severa (G2-G3) (Tabla 8) a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses desde el tratamiento.

– Al mes:

No presentaron toxicidad 153 pacientes, presentaron toxicidad leve (G1) 76 pacientes y 11 pacientes la presentaron de manera moderada (G2).

– A los tres meses:

De los pacientes sin toxicidad, 12 pacientes (7,8%) la manifestaron de forma leve, no hubo en la primera revisión trimestral ningún paciente con toxicidad genitourinaria moderada o severa.

De los 76 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 26 pacientes mejoraron (el 34,2%), 49 pacientes se mantuvieron igual y sólo un paciente empeoró

De los 11 pacientes que presentaban toxicidad moderada/severa, 3 pacientes (27,3%) mejoraron hasta quedarse asintomáticos, 1 paciente mejoró a leve y 7 pacientes se mantuvieron igual (63,6%).

– A los seis meses:

De los 152 pacientes sin toxicidad, 5 pacientes (3,3%) la manifestaron de forma leve y 2 pacientes en la forma moderada o severa.

De los 73 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 40 pacientes mejoraron (el 54,8%), 32 pacientes se mantuvieron igual y 1 paciente empeoró.

De los 11 pacientes que presentaban toxicidad moderada/severa, 3 pacientes (27,3%) quedaron asintomáticos, 3 pacientes mejoraron a leve y 5 pacientes se mantuvieron igual (18,2%).

– A los doce meses:

De los pacientes sin toxicidad, 5 pacientes (3,3%) la manifestaron de forma leve, ningún paciente desarrolló toxicidad moderada o severa.

De los 72 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 51 pacientes mejoraron (el 70,8%), 20 pacientes se mantuvieron igual y 1 paciente empeoró.

De los 11 pacientes que presentaban toxicidad moderada/severa, 8 pacientes (72,7%) mejoraron hasta quedarse asintomáticos, 1 paciente mejoró a leve y 2 pacientes se mantuvieron igual (18,2 %).

– A los 24 meses:

De los pacientes sin toxicidad, 3 pacientes (2,3%) la manifestaron de forma leve, 1 paciente desarrolló toxicidad moderada o severa.

De los 67 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 49 pacientes mejoraron (el 73,1%), 17 pacientes se mantuvieron igual y 1 paciente empeoró.

De los 10 pacientes que presentaban toxicidad moderada/severa, 7 pacientes (70%) mejoraron hasta quedarse asintomáticos, 2 pacientes mejoraron a leve y 1 paciente se mantuvieron igual (10 %).

– A los 36 meses:

De los pacientes sin toxicidad, 7 pacientes (6%) la manifestaron de forma leve, 4 pacientes desarrollaron toxicidad moderada o severa.

De los 55 pacientes que al mes tenían toxicidad leve, 46 pacientes mejoraron (el 83,6%), 7 pacientes se mantuvieron igual y 2 pacientes empeoraron.

De los 9 pacientes que presentaban toxicidad moderada/severa, 7 pacientes (77,8%) mejoraron hasta quedarse asintomáticos y 2 pacientes se mantuvieron igual (22,2 %).

Tabla 34. Toxicidad aguda y tardía Genitourinaria

		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
		No n=153	Leve (G1) n=76	Mode- rado/Severo (G2-G3) n=11	p<0.001
3 meses	No	141(92,2)	26(34,2)	3(27,3)	
	Leve (G1)	12(7,8)	49(64,5)	1(9,1)	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	0	1(1,3)	7(63,6)	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
6 meses		No n=152	Leve n=73	Mode- rado/Severo n=11	p<0.001
	No	145(95,4)	40(54,8)	3(27,3)	

	Leve (G1)	5(3,3)	32(43,8)	3(27,3)	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	2(1,3)	1(1,4)	5(18,2)	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
12 meses		No n=150	Leve n=72	Mode- rado/Severo n=11	p<0.001
	No	145(96,7)	51(70,8)	8(72,7)	
	Leve (G1)	5(3,3)	20(27,8)	1(9,1)	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	0	1(1,4)	2(18,2)	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
24 meses		No n=132	Leve n=67	Mode- rado/Severo n=10	p<0.001
	No	128(97)	49(73,1)	7(70)	
	Leve (G1)	3(2,3)	17(25,4)	2(20)	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	1(0,8)	1(1,5)	1(10)	
		Toxicidad Postimplante (1 mes)			
36 meses		No n=116	Leve n=55	Mode- rado/Severo n=9	p<0.001
	No	105(90,5)	46(83,6)	7(77,8)	
	Leve (G1)	7(6)	7(12,7)	0(0)	
	Mode- rado/Severo (G2-G3)	4(3,4)	2(3,6)	2(22,2)	

Tanto el volumen de la próstata como el IPSS siguieron distribuciones no normales. (Tabla 35):

- La mediana del volumen prostático fue de 32cc (17,3)
- En cuanto al IPSS la mediana fue de 6 (11,25)

En cuanto a la dispersión de los datos en el **Gráfico 4** se puede observar una ligera asimetría hacia valores superiores a la media, llegando a valores cercanos a los 70cc.

En el **Gráfico 5** se observa una marcada asimetría en cuanto al valor del IPSS; la mediana es de 6 puntos lo que se traduce en que el 50% de los pacientes tuvieron 6 puntos tanto por encima como por debajo. Un 25% tuvieron 2 puntos o menos y por encima de 13 puntos lo presentaron otro 25% de los pacientes.

Tabla 35. Mediana de volumen prostático e IPSS

		volumen de la próstata (cc)	valor del IPSS previo a BT
N	Válido	244	190
	Perdidos	1	55
Media		34,0874	8,50
Desv. Desviación		11,78230	7,486
Percentiles	25	24,7075	2,00
	50	32,0000	6,00
	75	42,0000	13,25

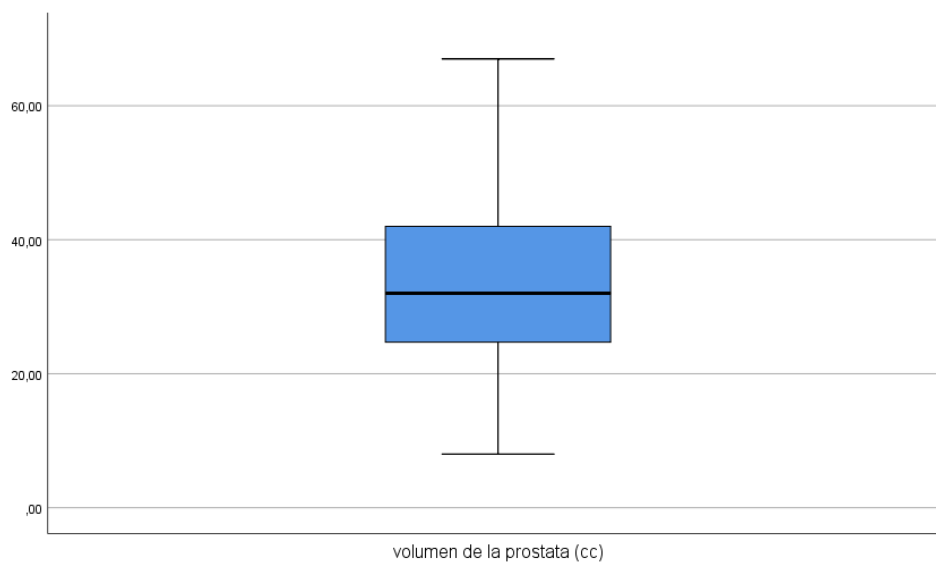


Gráfico 4. Gráfico de distribución por percentiles del volumen prostático

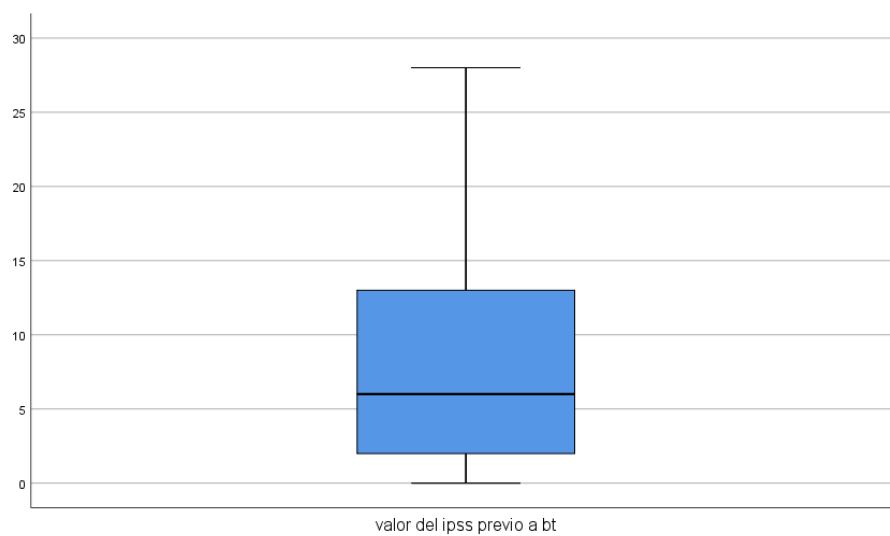


Gráfico 5. Gráfico de distribución por percentiles del IPSS

EVOLUCIÓN DEL PSA

Se evaluó la evolución del PSA a lo largo de un período de observación de 6 años y medio.

Los controles se hicieron de manera trimestral. En el primer control el valor de PSA se redujo a un nivel significativamente inferior al del diagnóstico, obteniéndose una mediana de 2ng/ml.

Posteriormente y a lo largo del seguimiento, desde el 6º al 21º mes de seguimiento, el PSA se redujo a la mitad (mediana de 1 ng/ml). Desde entonces hasta el final del periodo de observación, el valor del PSA se redujo aún más, con valores cercanos a 0ng/ml lo cual se refleja claramente en la Tabla 36.

Incluso se observó un descenso progresivo del PSA durante todo el tiempo de observación llegando a ser prácticamente imperceptible con valores de mediana de 0,09 ng/ml a los 78 meses de seguimiento.

Con respecto al PSA Nadir, como se ha descrito previamente, es el valor de PSA más bajo objetivado desde el tratamiento y durante todo el seguimiento.

Tabla 36. Evolución de PSA durante el período de estudio

Tiempo (meses)	Mediana (IQR)
3	1,72 (1,86)
6	1,07 (1,28)
9	0,88 (1,19)
12	0,77 (1,07)
15	0,66 (1,10)
18	0,59 (1,11)
21	0,57 (1,01)
24	0,54 (0,98)
30	0,44 (1,11)
36	0,31 (1,00)
42	0,30 (0,84)
48	0,28 (0,91)
54	0,22 (0,93)

60	0,18 (1,10)
66	0,20 (1,37)
72	0,11 (1,30)
78	0,09 (0,91)

PSA NADIR

También ha sido objeto de estudio la mediana de PSA Nadir de la muestra poblacional, siendo ésta de 0,2 ng/ml

De los 245 pacientes, 36 (14,69%) han recidivado bioquímicamente. En el **Gráfico 6** se puede ver como hay valores extremos y alejados que representan a estos pacientes. Aunque se han eliminado de la gráfica valores por encima de 8ng/ml para poder ver la representación más claramente. Sin embargo hubo 2 pacientes (0,82%) que presentaron valores de PSA entre 20 y 40 ng/ml después del tratamiento.

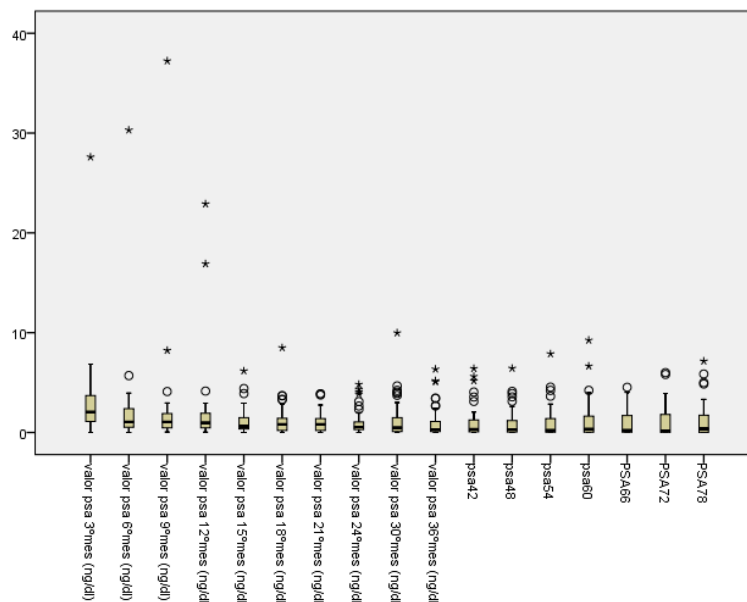


Gráfico 6. Evolución de PSA en el tiempo hasta 40ng/ml

Salvando los valores extremos y a los pacientes que recidivaron bioquímicamente, observamos que todos los valores estuvieron por debajo de 2ng/ml durante todo el periodo de observación tras la realización de la braquiterapia.

A partir de los tres años y medio se alcanzaron medianas de PSA cercanas al 0ng/ml. Éste hecho se refleja claramente en el **Gráfico 7**.

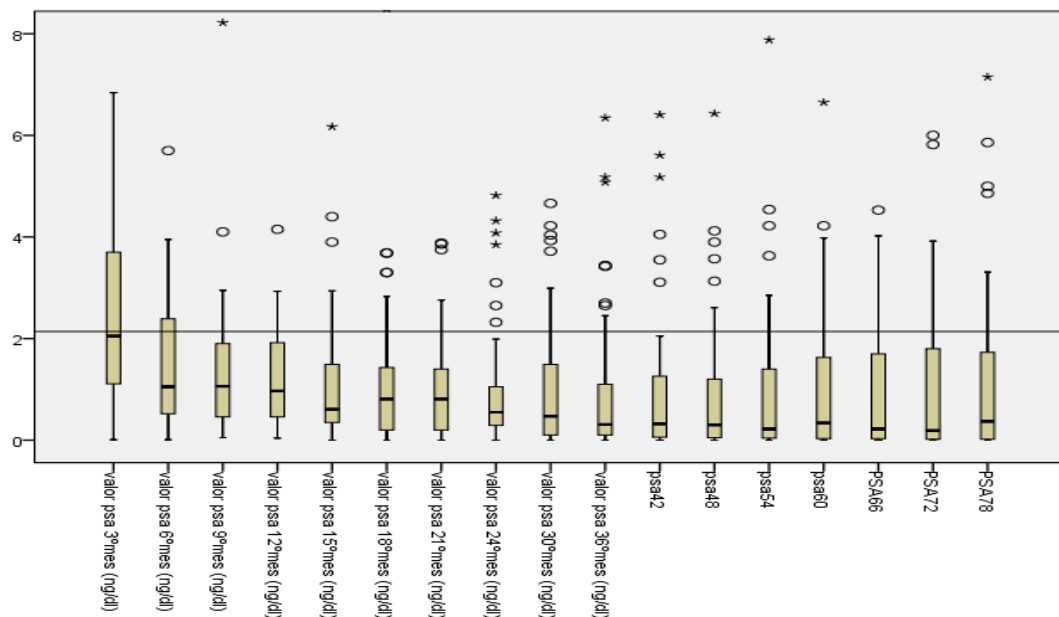


Gráfico 7. Evolución de PSA en el tiempo hasta 8ng/ml

Por último también ha sido objeto de estudio el tiempo transcurrido hasta el PSA Nadir, estimándose en una **mediana de 3,75 años**. Se podría también concluir que la mitad de la muestra conseguiría alcanzar el PSA Nadir entre los 2,2 años y los 5,4 años tras el tratamiento con Braquiterapia

RAO vs NÚMERO DE SEMILLAS

También ha sido objeto de estudio la relación entre el número de semillas utilizadas en el implante y la aparición de retención aguda de orina (RAO).

Se ha observado que los pacientes que presentaron RAO , presentan una media de número de semillas de 87,4(17,4) frente a los pacientes que no presentan dicha manifestación, con una media de semillas de 63,7(17,1)

Esta diferencia de medias de 23,8 semillas más en los pacientes que desarrollaron RAO fue estadísticamente significativa con un IC del 95% (15,1 - 32,5) ($p<0,001$).

Tabla 37.Relación entre el número de semillas y las RAO.

	RAO	N	Media	DE
Número de semillas	NO	221	63,67	17,059
	SI	16	87,44	17,393

Hemos estudiado el tiempo transcurrido desde la aplicación de las semillas hasta la aparición de RAO.

Así vemos que de los 241 pacientes intervenidos, manifestaron el evento 16 pacientes (6,6%) y el resto fueron 225 casos censurados.

Se observa que en la primera semana post implante presentaron RAO , 5 pacientes (5%).

El último caso de RAO fue aproximadamente al cuarto mes del implante. Posterior a esto no hubo ningún caso de RAO lo que supone un 93,4% del total de pacientes.

Estos datos los podemos ver a continuación en la Tabla 38.

Tabla 38. Tiempo transcurrido desde el implante a la RAO

	Semanas	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Error estándar		
1	,000	,996	,004	1	240
5	,156	,979	,009	5	236
8	,06	,967	,012	8	233
11	,416	,954	,013	11	230
12	,572	,950	,014	12	229
13	4,264	,946	,015	13	228
15	4,836	,942	,015	14	226
16	8,268	,938	,016	15	225
19	13,936	,934	,016	16	222

En el **Gráfico 8** se observa claramente que todos los eventos se produjeron en la primera semana desde el implante, siendo todos los demás casos censurados

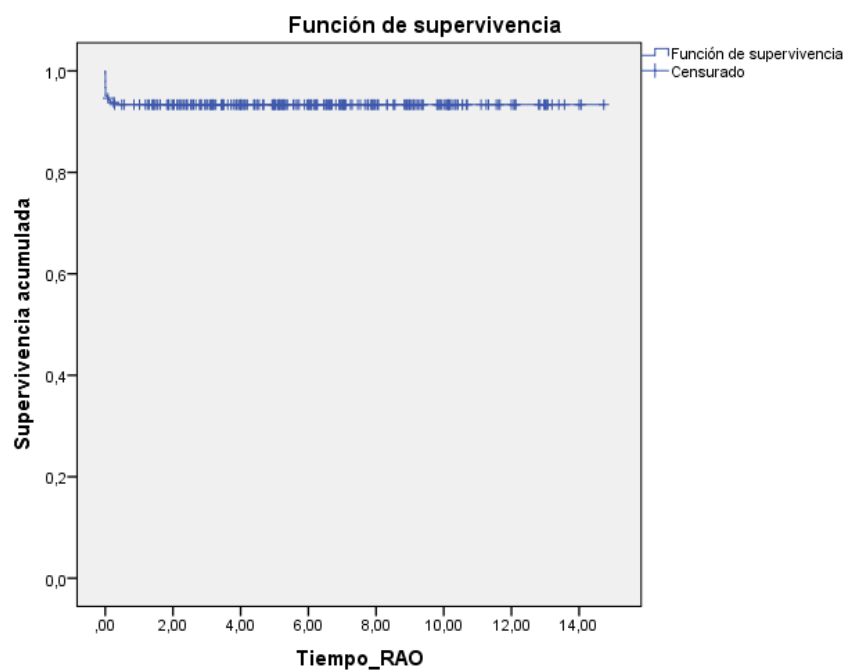


Gráfico 8. Tiempo desde el implante hasta RAO

Se ha estudiado también la posible relación entre el volumen prostático y los pacientes que desarrollaron RAO tras la BT prostática. Se ha concluido que el volumen medio de la próstata de los pacientes que desarrollaron RAO fue de 39,8cc frente a 32,2cc de los pacientes que no manifestaron el evento.

Este volumen mayor fue de 7,6cc (IC 95% de 2,7 a 12,5) con significación estadística (p: 0,003) con lo que podemos concluir que sí existe relación estadísticamente significativa entre los pacientes con mayor volumen prostático y el desarrollo de retenciones agudas de orina desde el procedimiento.

Estos datos están sacados de la Tabla 39

Tabla 39.Relación entre el volumen prostático y la RAO

	RAO	N	Media	DE
	NO	225	32,2059	9,52742
Volumen de la próstata en ECO volumétrica (cc)				
	SI	16	39,8175	11,10176

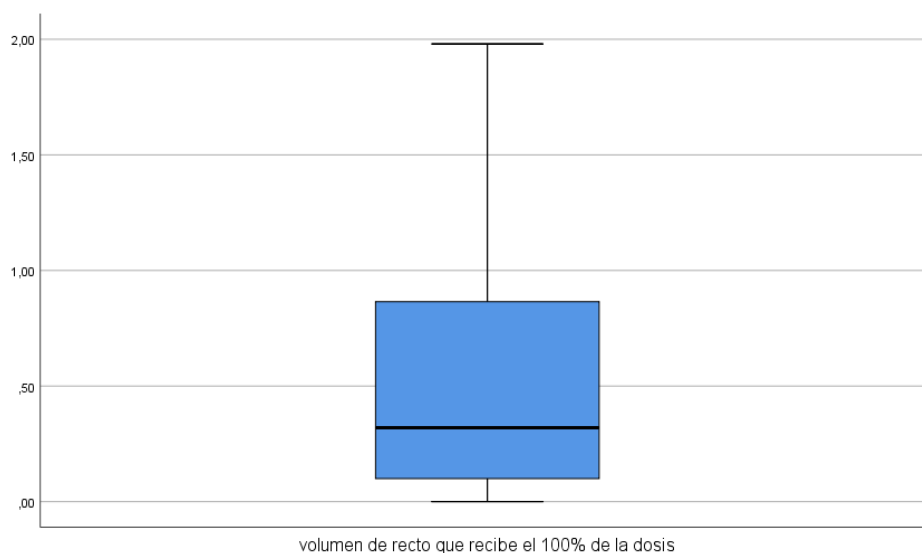


Gráfico 9.Mediana del V100

Los datos que se presentan en el Anexo pertenecen a una nueva base de datos en la cual se han excluido 15 pacientes debido a que una vez realizado el primer análisis nos ha llamado la atención las bajas tasas de supervivencia Libre de progresión bioquímica en el tratamiento con braquiterapia como monoterapia para el CP de bajo riesgo, en comparación con los resultados obtenidos en otras series a nivel mundial, este hecho nos hizo plantearnos cuales podrían ser las causas.

Una vez comprobado que los datos dosimétricos analizados y empleados en nuestro centro eran concordantes con los empleados en otros centros en su práctica clínica habitual, nos centramos en volver a analizar las biopsias de los pacientes que habían fracasado bioquímicamente, algunos de ellos de manera muy precoz, lo cual no concuerda con la historia natural de cáncer de próstata de bajo riesgo.

De los 36 pacientes que toda la muestra, 18 estaban diagnosticados en otros centros, tanto de la comunidad de Madrid como extracomunitarios en los años 2004-2006 en su gran mayoría con lo cual nos ha sido imposible acceder a las biopsias para poder reevaluarlas.

Sin embargo si hemos tenido acceso a las biopsias de los pacientes diagnosticados en nuestro centro (18 pacientes).

El servicio de anatomía patológica ha colaborado con nosotros y ha vuelto a reevaluar las 18 biopsias, obteniendo como resultados que de los 18 pacientes, 15 estaban infraestadiados, correspondiéndolos un puntaje Gleason más alto que el que se les dio al diagnóstico (predominantemente entre los años 2004-2007).

Este hallazgo, que se explicará más en detalle en el apartado de discusión, nos ha llevado a analizar de nuevo los datos, excluyendo a los 15 pacientes que sabemos que estaban infraestadiados y por tanto no deberían haberse tratado con braquiterapia LDR en monoterapia; con el objetivo de valorar la repercusión que ha podido tener este hecho en nuestros objetivos.

ANEXO . RESULTADOS EXCLUYENDO A LOS 15 PACIENTES REESTADIFICADOS A RIESGO INTERMEDIO.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

Es el objetivo que nos hizo plantearnos el posible fallo en la estadificación ya que las tasas obtenidas al analizar los 245 pacientes iniciales, eran, como hemos venido mencionando, más bajas que las obtenidas en estudios recientes de braquiterapia LDR en tratamiento como monoterapia para el CP de Bajo Riesgo.

A continuación vemos como han mejorado significativamente los resultados, al analizar la Supervivencia Libre de recidiva bioquímica sin tener en cuenta a los 15 pacientes de nuestro centro que estaban infraestadiados. Así:

- Supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años es de 91,8%
- Supervivencia libre de recidiva bioquímica a 10 años es de 87.2% (un 10% más que en toda la muestra)

Tabla 40. Tabla de Supervivencia libre de recidiva bioquímica II

	Años	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Desv. Error		
2	,457	,996	,004	1	224
8	1,038	,991	,006	2	218
10	1,383	,986	,008	3	216
13	1,506	,982	,009	4	213
15	1,747	,977	,010	5	211
18	1,993	,973	,011	6	208
25	2,212	,968	,012	7	201
38	2,705	,963	,013	8	188
41	2,897	,957	,014	9	185
71	4,099	,951	,015	10	155
78	4,304	,945	,016	11	148
82	4,449	,938	,017	12	144
88	4,958	,932	,019	13	138
91	4,991	,925	,020	14	135
94	5,213	,918	,021	15	132
105	5,577	,910	,022	16	121
112	5,739	,902	,023	17	114
117	6,023	,894	,024	18	109
135	6,924	,884	,026	19	91
154	7,751	,872	,028	20	72
187	10,015	,872	0,29	20	39

En el **Gráfico 10** se puede ver claramente como no se alcanza la mediana en cuanto a la recidiva bioquímica, viéndose como sólo el 12,8% presenta recidiva bioquímica a los 10 años.

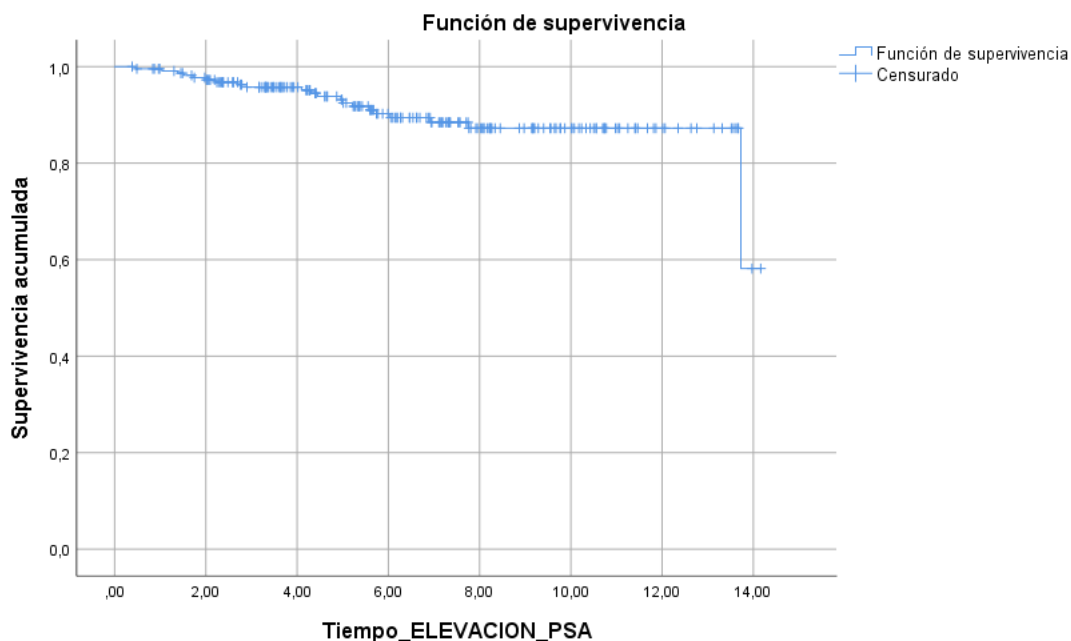


Gráfico 10. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva bioquímica II

RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRIA AL VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA BIOQUÍMICA

En cuanto al D90:

- La media de dosis en el D90 de los pacientes que presentaron recidiva bioquímica fue de **149,4** (22)
- La media de dosis en el D90 de los pacientes que NO presentaron recidiva bioquímica fue de **160,4** (12,4).

Así pues los que NO presentaron recidiva bioquímica recibieron 10,9 Gy más (IC 95% 4,6 – 17,3) con una p menor de 0,001.

Tabla 41.Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
									95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
dosis en el 90% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	19,015	,000	-2,244	215	,026	-10,93629	4,87313	-20,54151	-1,33107
	No se asumen varianzas iguales			-3,499	35,253	,001	-10,93629	3,12583	-17,28043	-4,59216

	Recidiva bioquímica (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 90% de la próstata	SI	196	149,4399	21,92879	1,56634
	NO	21	160,3762	12,39615	2,70506

En cuanto al D100:

- La media de dosis en el D100 de los pacientes que presentaron recidiva bioquímica fue de **94,6**(19,6)
- La media de dosis en el D100 de los pacientes que NO presentaron recidiva bioquímica fue de **106,23** (11.1).

Así pues los que NO presentaron recidiva bioquímica recibieron 11,6 Gy más (IC 95% 5,9 – 17,3) con una p menor de 0,001.

Tabla 42. Relación entre el D90 y la recidiva bioquímica

	Recidiva bioquímica (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 100% de la próstata	SI	190	94,6132	19,59924	1,42188
	NO	21	106,2376	11,10203	2,42266

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilate- ral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de con- fianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 100% de la próstata	Se asumen va- rianzas iguales	9,305	,003	- 2,667	209	,008	-11,62446	4,35815	-20,21603	-3,03289
	No se asumen varianzas iguales			- 4,138	35,703	,000	-11,62446	2,80910	-17,32322	-5,92570

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVALOCAL

El número de recidivas locales observado fue de 15 (6,5% del total). Todos los pacientes habían recidivado de manera bioquímica previamente, el primer caso de recidiva local apareció al año y medio desde la aplicación de braquiterapia (se trata de uno de los pacientes que no hemos podido comprobar que estuviera infraestadiado).

El último paciente recidivó de manera local a los 13,7 años.

La Supervivencia libre de recidiva local a 5 años es de 95,5%

La Supervivencia libre de recidiva local a 10 años es de 91,3%

Los resultados son prácticamente iguales que los del primer análisis con los 245 pacientes lo cual nos indica que los 15 pacientes que hemos excluido no recidivaron localmente.

Tabla 43. Tabla de Supervivencia libre de recidiva local

	Años	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Desv. Error		
10	1,506	,995	,005	1	216
18	2,166	,991	,007	2	208
20	2,237	,986	,008	3	206
28	2,434	,981	,009	4	198
65	4,123	,975	,011	5	161
72	4,378	,969	,013	6	154
76	4,479	,962	,014	7	150
84	4,991	,955	,016	8	142
128	6,897	,946	,018	9	98
130	6,924	,936	,020	10	96
141	7,324	,925	,023	11	85
149	10,751	,913	,026	12	77
200	11,066	,879	,041	13	26
216	13,350	,799	,085	14	10
224	13,728	,533	,225	15	2

En la curva del **Gráfico 11** se puede ver como aproximadamente a los 13 años, de los 230 pacientes iniciales, sólo quedaban 10 pacientes.

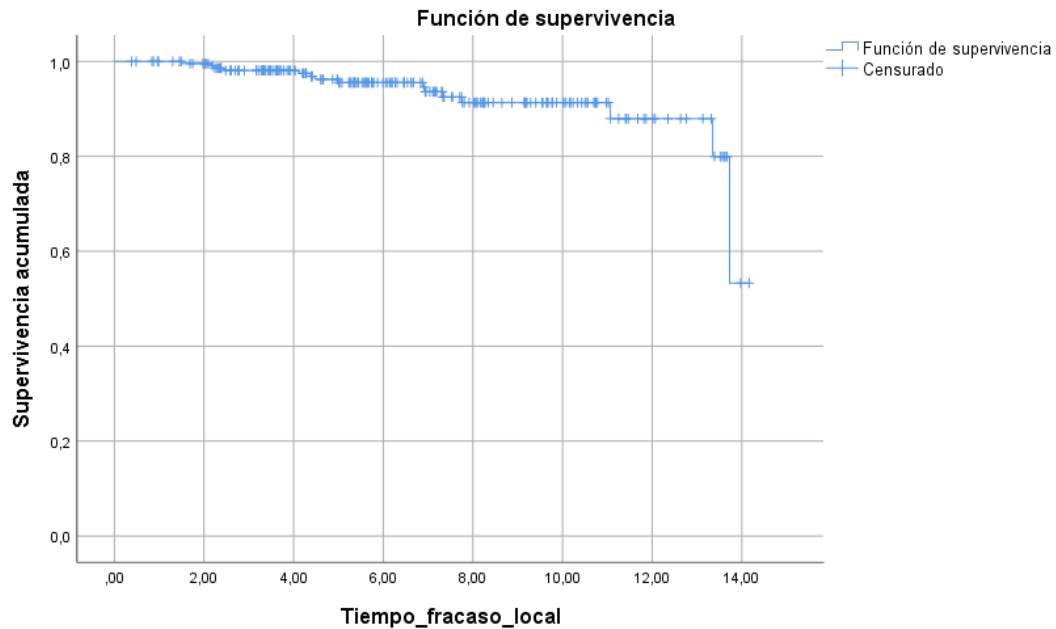


Gráfico 11. Gráfica de Supervivencia libre de recidiva local

RELACIÓN ENTRE LA DOSIMETRÍA AL VOLUMEN BLANCO Y LA RECIDIVA LOCAL

En cuanto al D90:

- La media de dosis en el D90 de los pacientes que presentaron recidiva local fue de **149,78** (21,7)
- La media de dosis en el D90 de los pacientes que NO presentaron recidiva local fue de **160,13** (14,45).

Así pues los que NO presentaron recidiva local recibieron 10,35 Gy más (IC 95% 1,9 – 18,79) con una p: 0,019

Tabla 44. Relación entre en D90 y la recidiva local

	recidiva local (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 90% de la próstata	Sí	202	149,7825	21,70472	1,52714
	No	15	160,1367	14,45397	3,73200

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 90% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	10,606	,001	-1,816	215	,071	-10,35414	5,70226	-21,59364	,88536
	No se asumen varianzas iguales			-2,568	19,044	,019	-10,35414	4,03237	-18,79267	-1,91562

En cuanto al D100:

- La media de dosis en el D100 de los pacientes que presentaron recidiva local fue de **94,78** (19,34)
- La media de dosis en el D100 de los pacientes que NO presentaron recidiva local fue de **108,58** (11,99).

Así pues los que NO presentaron recidiva local recibieron 13,8 Gy más (IC 95% 6,7-20,8) con una p: 0,001.

Tabla 45. Relación entre el D100 y la recidiva local

	recidiva local (si o no)	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
dosis en el 100% de la próstata	Sí	196	94,7890	19,34205	1,38157
	No	15	108,5893	11,99683	3,09757

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
dosis en el 100% de la próstata	Se asumen varianzas iguales	5,540	,020	-2,720	209	,007	-13,80030	5,07377	-23,80262	-3,79798
	No se asumen varianzas iguales			-4,069	20,067	,001	-13,80030	3,39171	-20,87376	-6,72684

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Al volver a analizar las Supervivencia Global, excluyendo a los 15 pacientes que al volver a analizar sus biopsias se comprobó que estaban infraestadiados por la escala Gleason, hemos observado cambios en los resultados con respecto al primer análisis.

Se observaron 6 éxitos (2,6% del total de la serie), 5 pacientes fallecieron por causas ajenas al cáncer de próstata (como ACVs, segundos tumores o comorbilidades varias) y un solo paciente falleció a causa del cáncer de próstata.

En el estudio inicial global, encontramos 18 éxitos (17 por causas ajenas al CP y uno secundario a CP), por tanto, 12 de los pacientes infraestadiados en nuestro centro fallecieron durante el periodo de seguimiento.

Los resultados de Supervivencia Global mejoran con respecto al primer análisis, los resultados son:

- Supervivencia Global a 5 años es del 98,7%
- Supervivencia Global a 10 años es del 96%

Tabla 46. Tabla de Supervivencia Global II

	Años	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Desv. Error		
63	4,030	,994	,006	1	163
91	5,402	,987	,009	2	135
93	5,446	,979	,012	3	133
120	6,639	,970	,015	4	106
128	7,036	,960	,018	5	98
200	10,023	,960	,018	5	69
224	14,220	,640	,262	6	2

Los resultados descritos se pueden ver de manera gráfica en el **Gráfico 12**

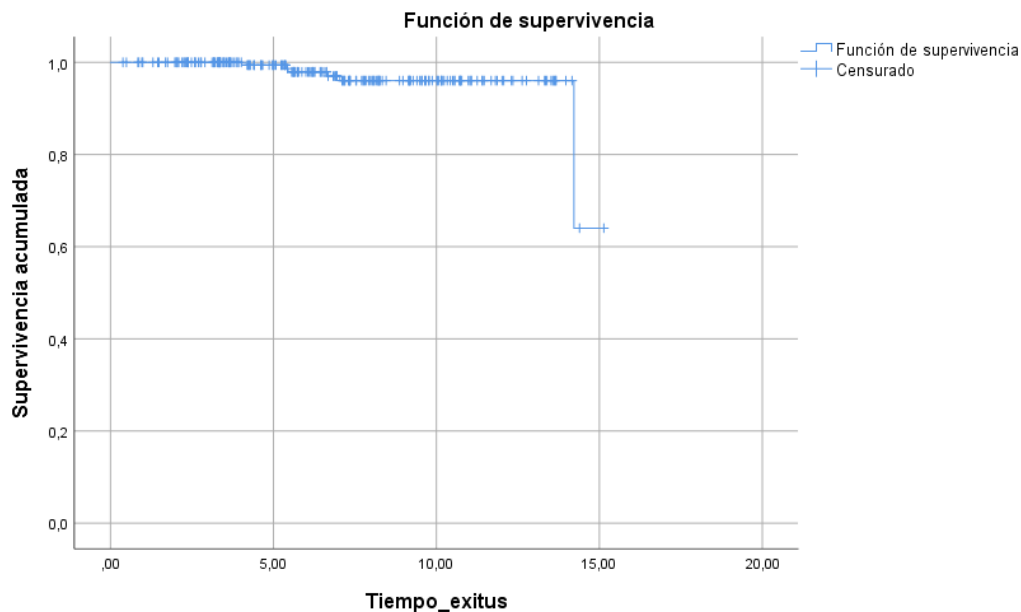


Gráfico 12. Gráfica de Supervivencia Global II

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA

Es del 100% dado que el paciente fallecido era de este centro y estaba reestadificado como un Adenocarcinoma de riesgo intermedio de mal pronóstico, Gleason 7 (4+3) por lo tanto al reanalizar la base de datos y no tener en cuenta a estos pacientes, la Supervivencia cáncer específica ha mejorado.

Los resultados al analizar el conjunto de los pacientes también fueron muy buenos, obteniendo una Supervivencia por cáncer de próstata del 99,4% (sólo 1 paciente fallecido por CP) durante todo el período de seguimiento (15 años y medio)

SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS

Al año y medio se encontraban libres del metástasis el 98,6% de los pacientes iniciales, manteniéndose prácticamente igual a los 5 años (96,7%) .

Tabla 47.Tabla de Supervivencia libre de metástasis

	Años	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
		Estimación	Desv. Error		
3	,564	,996	,004	1	222
9	1,383	,991	,006	2	216
10	1,421	,986	,008	3	215
46	3,321	,981	,010	4	179
76	4,479	,974	,011	5	149
92	5,331	,967	,014	6	133

En el **Gráfico 13** se puede ver que la media de aparición de metástasis es de 14,7 años (IC 95%: 14,4 – 15,1) para los pacientes que desarrollaron las metástasis.

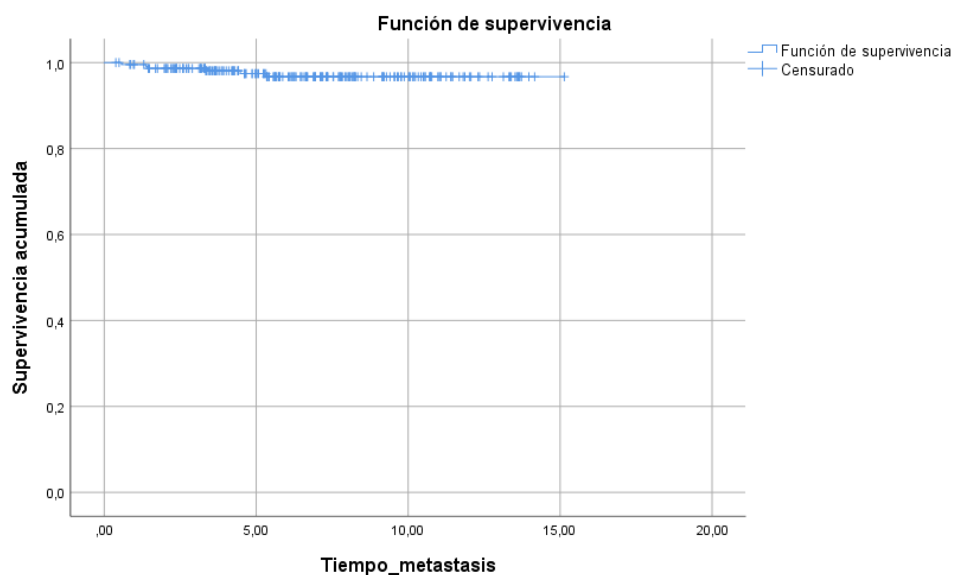


Gráfico 13.Gráfico de Supervivencia libre de metástasis

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en varones con una estimación para el año 2019 de 34.394 casos, presenta una alta prevalencia y aunque en cuanto a mortalidad no se sitúa a la cabeza, es fundamental para la curación elegir la mejor estrategia terapéutica, individualizando cada caso según grupos de riesgo y características del paciente.

A pesar de los avances en los últimos años en el tratamiento de cáncer de próstata localizado con cirugía robótica y las nuevas técnicas de Radioterapia Externa, este trabajo se centra en demostrar que la Braquiterapia prostática de baja tasa de dosis (LDR) es una excelente técnica para el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo, con excelentes resultados en cuanto a control de la enfermedad y supervivencia, al mismo tiempo que ofrece una buena calidad de vida al paciente con resultados de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aceptables.

La braquiterapia ha ganado rápidamente popularidad como una terapia aceptada, efectiva y segura para el cáncer de próstata localizado. Hay datos sólidos de seguimiento más allá de 10 años que muestran tasas de control bioquímico similares a la prostatectomía radical y la radioterapia de haz externo,^{127 128} con menor riesgo de incontinencia e impotencia en comparación con la cirugía y mejor preservación de los tejidos sanos en comparación con la RTE^{129 130}

El objetivo de este trabajo es analizar los 245 pacientes diagnosticados tanto en nuestro centro hospitalario como en otros, en la comunidad de Madrid o extracomunitarios, que se trataron con Braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia en nuestro servicio desde el año 2004 al 2016.

Los datos obtenidos en el análisis de resultados han sido comparados con los datos obtenidos de publicaciones de centros especializados a nivel mundial y se ha comprobado que tanto los objetivos primarios como secundarios son consistentes con lo publicado en los diez últimos años.

Aunque nos hemos centrado en analizar más en profundidad las publicaciones más recientes, concretamente desde el año 2014.

En los últimos años numerosos grupos han informado de resultados a medio y largo plazo, sin embargo muchos de esos estudios eran multicéntricos y tenían criterios de selección de pacientes variables (como incluir no sólo pacientes de bajo riesgo, sino pacientes de riesgo intermedio desfavorable en combinación con RTE)

Además pocos de estos estudios eran europeos, los primeros resultados publicados por Prada et al¹³¹ en el año 2010 fueron muy alentadores, aunque la muestra de pacientes era muy heterogénea.

Dado este contexto, presentamos en este trabajo nuestra experiencia a lo largo de 14 años en el tratamiento con Braquiterapia de baja tasa para pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en monoterapia con una muestra homogénea de pacientes tratados en una sola institución, el Hospital Central de la Defensa.

Las características de nuestra serie son muy similares en cuanto a mediana de edad (67 a 69 años) a la mayoría de publicaciones así como el volumen máximo prostático que en todos los casos ha sido menor de 50cc o el número de semillas y agujas utilizado con una mediana muy similar a la de nuestra serie.^{154 155}

Sin embargo hay un aspecto muy importante y que nos diferencia del resto de publicaciones y es que en nuestro trabajo sólo incluimos pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y no se emplearon otros tratamientos como la terapia de derivación androgénica (ADT) que como veremos más adelante es un factor que en algunos estudios puede tener relación con los resultados de control local; tampoco se llevó a cabo tratamiento combinado con Radioterapia Externa en ninguno de los casos. En todos los estudios publicados incluyen un porcentaje menor de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio de buen pronóstico a los que se añadió tratamiento con ADT e incluso algunos estudios publican resultados para cáncer de próstata de alto riesgo, motivo por el cual los resultados han de ser valorados teniendo en cuenta dichos aspectos.

A continuación se discuten los resultados de los objetivos primarios y secundarios

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.

Para calcularla hemos tenido en cuenta la fecha del implante y la fecha de la recidiva bioquímica, definido por los criterios de PHOENIX¹³² (3 elevaciones consecutivas que supongan dos puntos por encima de la cifra de PSA Nadir).

De los 245 pacientes de nuestro estudio , recidivaron bioquímicamente 38 pacientes lo que supone una Supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años del 88% y a 10 años del 78%.

Hemos visto que estos datos están levemente por debajo de las tasas de supervivencia de otros estudios (vamos a ver los más relevantes, por semejanza a nuestro estudio, por

tener un gran tamaño muestral, por estar publicados en revistas de impacto y finalmente por ser publicaciones muy recientes.)

El estudio de **Chao et al**¹³³ (Estudio Australiano) publicado en el año 2018, analiza la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva bioquímica en 371 pacientes todos tratados con braquiterapia LDR en monoterapia, reporta datos a 5 años del 95%. Este estudio incluía un 33% de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio; El análisis por subgrupos encontró una tasa superior de recidivas bioquímicas en el grupo de riesgo intermedio. En cuanto a la dosis administrada fue igual que la nuestra, 145Gy, y la mediana del D90 fue de 144Gy con una DE (64-215).

Otro estudio muy interesante que estudia los posibles factores asociados a la recidiva bioquímica y a la supervivencia en 974 pacientes tratados con braquiterapia LDR es el de **Routman et al**¹³⁴ (Clínica Mayo) publicado en 2018.

En este estudio las características basales de los pacientes son muy similares a las nuestras pero igual que en el anterior, un 20% de los pacientes eran de riesgo intermedio de los cuales un 30% recibió ADT.

Los resultados de Supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años fueron del 96% y a 10 años del 88%, sin embargo analizando sólo los del grupo de riesgo intermedio la supervivencia a 10 años bajaba al 74 %.

Las conclusiones más significativas de este estudio fueron las siguientes:

- El uso de ADT redujo el riesgo de recidiva bioquímica con significación estadística. En nuestro estudio ningún paciente se trató con ADT por lo que en parte nuestro peores resultados podrían estar en relación con este hecho.
- El Gleason (4 +3) fue la variable más frecuentemente asociada con la recidiva bioquímica alcanzando la significación estadística.

El tercer estudio más relevante es el de **Rasmusson et al**¹³⁵ (estudio Sueco) publicado en el año 2016, cuyo objetivo primario es el estudio de la relación entre el D90 y la recidiva bioquímica.

En este estudio sólo un 10% de los 195 pacientes eran riesgo intermedio y un porcentaje de los pacientes de bajo riesgo recibió ADT para reducir volumen prostático.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años fue del 95,7%.

En series más antiguas con pacientes de características similares también se observan tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica en torno al 90% a los 5 años.

El hecho de estar por debajo de estos valores nos llevó a preguntarnos sobre las posibles causas, al observar detenidamente la muestra vimos una evolución anormal de

PSA en algunos pacientes que recidivaron bioquímicamente en los primeros meses tras el tratamiento, incluso presentaron valores extremos de PSA al tercer y al sexto mes post implante, en todos los casos se descartó que se tratara de un rebote de PSA y se confirmó la recidiva bioquímica según los criterios de Phoenix. Esto se puede observar en la Gráfica 1. Evolución de PSA en el tiempo hasta 40ng/ml.

Por ello nos planteamos si podría haber un fallo de diagnóstico, entre otras causas, y estos pacientes realmente tenía un cáncer más agresivo y de ahí la mala evolución.

De los 36 pacientes que recidivaron bioquímicamente durante todo el periodo de seguimiento, 18 pacientes fueron diagnosticados en nuestro centro y los otros 18 fuera, tanto en la comunidad de Madrid como en otras comunidades autónomas por lo que nos resultó imposible poder acceder a las muestras de otros centros para volverlas a analizar.

Dada la accesibilidad que teníamos con el Servicio de Anatomía Patológica, les pedimos que revisaran las muestras de nuestro hospital. Así, sacaron nuevamente todos los cristales con el fin de reevaluar los casos con un observador que ratificaría el diagnóstico o bien realizaría nuevos cortes teñidos con Hematoxilina-Eosina o con técnicas de Inmuno-histoquímica que precisara.

Los resultados de esta nueva valoración mostraron que de los 18 pacientes referidos, 15 estaban infraestadiados y se correspondían con un Gleason 7 (4+3).

Las explicaciones a la variación de los resultados fueron diversas. En primer lugar la falta de homogeneidad en las muestras recibidas por el Servicio de Urología. Algunos envases contenían únicamente fragmentos de cilindros separados en izquierdo y derecho, con espesor mínimo que en el procesado quedaba reducido a una cantidad de tejido que podría no ser representativo de toda la lesión. En la época en la que se realizaron estos diagnósticos había un déficit de técnicos y de patólogos en el Servicio de Anatomía Patológica. Los técnicos realizaban un corte de los cilindros, se teñían con Hematoxilina-Eosina, y los patólogos, carentes de subespecialización en Uropatología informaban el caso.

En los casos en los que se ha observado cilindros con escaso tejido se ha realizado profundización de los mismos. De esta forma se ha obtenido una mayor superficie de estudio. En la nueva observación aparecieron áreas tumorales del mismo grado diagnosticado pero cambió el porcentaje en alguno de los pacientes. En otros apareció un mayor grado que, inicialmente, no se había diagnosticado. En los casos dudosos se realizaron técnicas de Inmunohistoquímicas (Racemasa, p63) para establecer el diagnóstico.

Por tanto, la causa fundamental en la variación de la graduación fue el insuficiente devastado de los cilindros.

Antes estos hallazgos nos planteamos si el resto de pacientes diagnosticados en nuestro centro, aunque no hubieran tenido mala evolución clínica, estaban correctamente estadiados, por lo que se volvieron a evaluar las biopsias de 110 pacientes, el resto habían sido diagnosticados en otros centros); todos ellos estaban correctamente estadiados eran un Gleason 6 o menor.

Por lo tanto se volvió a hacer el análisis estadístico excluyendo a esos 15 pacientes que dado que eran un Gleason 7 (4+3) considerándose éste factor, riesgo intermedio, la braquiterapia en monoterapia no hubiera sido el tratamiento de elección.

En cuanto a los 18 pacientes que recidivaron bioquímicamente y fueron diagnosticados fuera centro, los hemos dejado dentro de la muestra inicial al no poder acceder a las biopsias y volver a valorarlas.

Así la Supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años excluyendo esos 15 pacientes de Riesgo intermedio, sería del 91,8% a 5 años y a 10 años del 87,2%. Lo que supone una mejora de 4% y 9% respectivamente con respecto a la muestra inicial.

Estos resultados están más acorde con los reportados en la bibliografía.

Podemos concluir que en nuestro procedimiento, pueden haber sido varios los factores que han contribuido a obtener tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica levemente por debajo de la media de otros estudios.

Tal vez el más significativo ya que es el que hemos podido comprobar haya sido la infraestadificación Gleason de los 15 pacientes de nuestro centro y tal vez de un porcentaje alto de los pacientes diagnosticados en otros centros.

También es un factor a tener en cuenta el hecho de que nuestros pacientes no recibieron ADT y como se concluyó en el estudio llevado a cabo por **Routman et al**¹³⁴, el uso del tratamiento hormonal redujo el riesgo de fallo bioquímico alcanzando la significación estadística.

Del estudio de **Prada et al**¹³⁶ publicado en el año 2016, también podemos sacar resultados que se asemejan a los de nuestra serie, a pesar de que se trata de una muestra más pequeña de pacientes, se estudiaron 57 pacientes, todos con RTU previa, de él se obtuvieron resultados de Supervivencia libre de recidiva bioquímica, Supervivencia Global y Supervivencia libre de recidiva local. En la muestra se incluyeron pacientes con bajo e intermedio riesgo y un 40% recibió hormonoterapia durante 3 meses.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica, fue del 94% a los 5 años y de 91% a los 10 años.

La conclusión más importante de este estudio y que lo diferencia de otros que se han descrito previamente es que la regresión de riesgos proporcionales de Cox NO reveló asociación estadísticamente significativa para el estadio clínico T, el valor Gleason, el PSA previo al tratamiento, la edad, la dosis de braquiterapia (D90) y el tratamiento hormonal ablativo con la recidiva bioquímica,. Aunque se trata de un estudio muy completo el tamaño muestral es pequeño.

- En 2016 también se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en Italia por **Fellin et al**¹³⁷. Este es un estudio muy relevante ya que incluye 2.237 pacientes de 11 hospitales de Italia en los que se realizó braquiterapia de baja tasa de dosis con una mediana de D90 de 149Gy, muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

El porcentaje mayor de pacientes eran bajo riesgo (66,4%) pero también se incluyeron pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (26%) e incluso un 1,8% de los pacientes con alto riesgo.

El 39,4% recibieron hormonoterapia.

En este estudio los resultados de Supervivencia libre de recidiva bioquímica, a 5 años y a 7 años fueron del 91,8% y del 88,7% para el total de la muestra, y los resultados mejoraron en el análisis por subgrupos, siendo peor como cabría esperar en el grupo de riesgo intermedio.

Los resultados de este estudio son muy similares a los nuestros, tal vez porque nosotros también incluimos un porcentaje de pacientes con riesgo intermedio de peor pronóstico (Gleason 4+3) que aunque en el momento del implante no se consideró, este hecho se ha confirmado a posteriori.

Un estudio muy completo y relevante en nuestro medio fue el publicado en 2015 por **Martínez et al**¹³⁸ del Instituto Catalán de Oncología (ICO) en el que se presentaron los resultados de braquiterapia en monoterapia para 700 pacientes de los cuales un 91% eran bajo riesgo lo que supone un porcentaje muy alto del total; las características de los pacientes en cuanto a mediana de edad, volumen prostático, criterios de recidiva, seguimiento, dosimetría del implante y evaluación de la toxicidad es prácticamente igual a la llevada cabo en nuestro centro.

Los resultados obtenidos para Supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 y 10 años fueron del 95% y 85% respectivamente.

En el año 2014, el departamento de Oncología Radioterápica de la Universidad de Cleveland, Ohio, publicó un estudio dirigido por **Kittel et al**¹³⁹ muy interesante y con gran

tamaño muestral (1.989 pacientes de una sola institución) que evaluaba principalmente eficacia y toxicidad de la braquiterapia de baja tasa de dosis en todos los grupos de riesgo de cáncer de próstata.

Es importante comprobar como en el análisis multivariante la Supervivencia libre de progresión bioquímica disminuye significativamente conforme aumentamos en los grupos de riesgo.

Así:

- Para el Bajo riesgo a 5 y 10 años la bRFS es del 95,3% y 86,7%
- Para el Riesgo intermedio de buen pronóstico a 5 y 10 años la bRFS es del 90% y 79,3%
- Para el Riesgo intermedio de mal pronóstico a 5 años la bRFS es del 80,9%
- Para el alto riesgo a 5 años la bRFS es del 67,5%

Vemos estos datos reflejados en el **Gráfico 14**

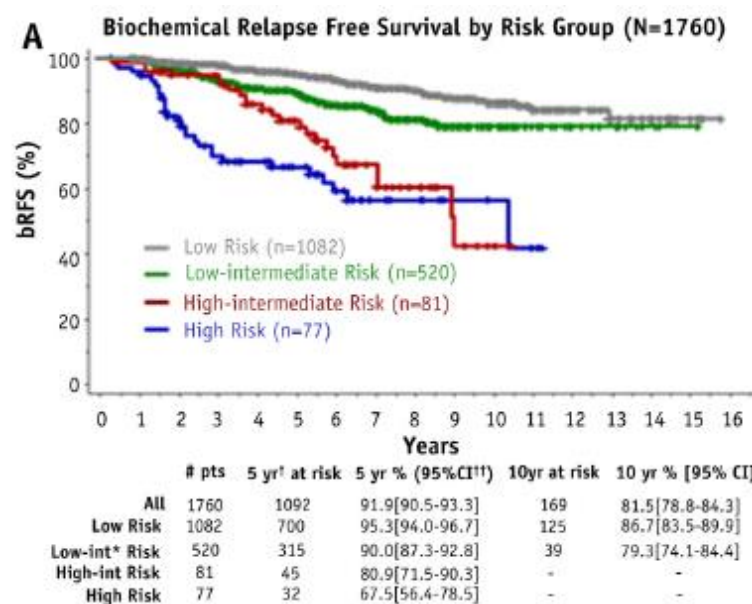


Gráfico 14. Supervivencia libre de recidiva bioquímica por grupos de riesgo

Se define el cáncer de próstata de riesgo intermedio de buen pronóstico como aquel que presenta sólo un factor de riesgo intermedio excluyendo el Gleason 7 (4 +3) y un PSA mayor de 15 ng/ml.

Aunque es nuestro trabajo no hemos hecho un estudio multivariable como tal ya que fue a posteriori cuando pudimos comprobar que 15 de nuestros pacientes estaban infraestadiados y actualmente se clasificarían como cáncer de próstata de riesgo intermedio y peor pronóstico, Gleason 7 (4 +3), podemos concluir que en el segundo análisis de resultados que realizamos, nuestra tasa de bRFS a 5 años era similar a la presentada en este estudio, 91,8% vs 95,3% para el bajo riesgo.

Sin embargo a los 10 años nos encontramos algo por encima 87,2% vs 86,7%.

Puntualizando que en nuestro estudio con mucha probabilidad hubiéramos obtenido tasas más altas de haberse podido analizar en la actualidad las biopsias de los pacientes con mala evolución diagnosticados fuera de nuestro centro.

Finalmente quiero hacer mención a otros autores de renombre en el tratamiento del cáncer de próstata como **Zelevsky et al**¹⁴⁰ que publicaron en años previos (2012) resultados muy satisfactorios en cuanto a recidiva bioquímica, en tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo como monoterapia.^{141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153}

Los datos más relevantes en este aspecto se pueden ver resumidos en la **Tabla 48**, en la que se observa como los porcentajes de supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años varían desde el 86,9% hasta el 98% según el estudio.

Tabla 48. Relación de estudios con cáncer de próstata tratados con braquiterapia como monoterapia

Studies with large samples of patients with clinically localized prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy as monotherapy

Author (yr)	Low-risk patients/ (total no. of patients)	PSA relapse definition	Median followup, mo	% BRFS (yr)
Ellis <i>et al.</i> (2007) (8)	110 (239)	Phoenix	47.2	86.9 (5 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2012) (28)	840 (1466)	ASTRO	49	98 (5 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2007) (25)	319 (367)	ASTRO	63	96 (5 yr)
Henry (2010) (12)	575 (1298)	ASTRO, Phoenix	4.9 yr	86.4, 72.3 (10 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2007) (9)	1444 (2693)	ASTRO, Phoenix	63	82 (8 yr), 74
Prada <i>et al.</i> (2010) (13)	487 (734)	Phoenix	55	92 (10 yr)
Potters <i>et al.</i> (2005) (7)	481 (1449)	ASTRO	82	89 (12 yr)
Sharkey <i>et al.</i> (2005) (19)	723 (1177)	ASTRO	36	89 (3 yr)
Sylvester <i>et al.</i> (2011) (11)	128 (215)	Phoenix	11.7 yr	85.9 (15 yr)
D'Amico <i>et al.</i> (2003) (23)	196 (322)	ASTRO	3.95 yr	95 (5 yr)
Dickinson <i>et al.</i> (2013) (3)	1038 (1038)	ASTRO, Phoenix	60	94.1 (ASTRO) (5 yr), 94.2 (Phoenix) (5 yr)
Martin <i>et al.</i> (2007) (24)	273 (396)	ASTRO, Phoenix	60	91.4 (5 yr), 94.6
Merrick <i>et al.</i> (2005) (22)	Not available/(202)	ASTRO	5.2 yr	93.2 iodine-125 (8 yr)
Lubbe <i>et al.</i> (2012) (20)	341 (341)	Phoenix	41.6	91.1 (6 yr)
Hinnen <i>et al.</i> (2012) (21)	262 (975)	Phoenix	69 (6 yr)	90 or 70 (bounce vs. no bounce) (6 yr)
Martínez <i>et al.</i> (present study)	664 (700)	Phoenix	63	94 (5 yr), 84 (10 yr)

PSA = prostate-specific antigen; BRFS = biochemical relapse-free survival; ASTRO = American Society for Radiation Oncology.

RELACIÓN DEL D90 -D100 Y LA RECIDIVA BIOQUÍMICA

Como ya se ha mencionado existen diversos estudios cuyo objetivo primario es el estudio lógico de la posible relación entre la dosis recibida por el 90 o el 100% de la próstata y la posible recidiva bioquímica o dicho de otra manera si el aumentar la dosis al D90 puede tener un beneficio en cuanto al control bioquímico de la enfermedad.

En nuestro trabajo este objetivo también ha sido estudiado tanto en toda la cohorte de pacientes iniciales (245pacientes) como en el segundo análisis realizado excluyendo a los pacientes infraestadiados anatomopatológicamente, y hemos comprobado que:

Para el total (245pacientes) sí se objetivó relación estadísticamente significativa entre el D90 y la recidiva bioquímica en el sentido de que recidivaron más los pacientes con D90 de 149,52 Gy (21,91) que los que recibieron de media 159,35 Gy (12,48)

Lo mismo ocurre al comparar la media en el D100 de toda la cohorte. Los pacientes que no presentaron recidiva bioquímica recibieron 11,4Gy más de media (IC 95%: 6,2 – 16,6) con una $p < 0,001$.

En el segundo análisis con los 230 pacientes:

- La media para el D90 fue de 149,43Gy con una DE (21,92) en los que SI tuvieron recidiva bioquímica.
- La media para el D90 fue de 160,4Gy con una DE (12,39) en los que NO tuvieron recidiva bioquímica.

- La media para el D100 fue de 94,61Gy con una DE (19,54) en los que SI tuvieron recidiva bioquímica.
- La media para el D100 fue de 106,24Gy con una DE (11,10) en los que NO tuvieron recidiva bioquímica.

Podemos concluir que una media de dosis más alta para el D90 o el D100 en cualquiera de los dos grupos está relacionado con un mejor control bioquímico.

En cuanto a los resultados de otros estudios:

En el estudio de **Routman et al**¹³⁴

Un incremento de 10 Gy en el D90 (Dosis que recibe el 90% de la próstata) se correlacionó con una disminución de la recidiva local por aumento de la cobertura del volumen blanco pero no se alcanzó la significación estadística en este aspecto.

En el estudio de **Rasmusson et al**¹³⁵

Este estudio comienza haciendo una introducción sobre la existencia de muchos estudios que relacionan el control bioquímico con la dosis recibida por el 90% de la próstata. El primero fue un estudio del Mount Sinai en el año 1998 ¹⁵⁴ que sugirió un D90 en el rango de 140-160Gy utilizando las directrices de la AAPMTG43¹⁵⁵.

En un gran estudio llevado a cabo por **Morris et al** (Grupo canadiense) en 2014 ;el D90 no fue un factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad en toda la cohorte; sin embargo, para el subgrupo de los pacientes de bajo riesgo sin TDA se asoció el aumento de dosis con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad

Concluyen expresando que a pesar de que lógicamente debe existir un umbral de dosis para el cual la respuesta sea óptima, estos siguen siendo desconocidos y en su estudio no pudieron confirmar que existiera una correlación entre el D90 de la próstata y el fallo bioquímico.

Volviendo al estudio de **Rasmusson et al**¹³⁵; En el análisis de resultados del estudio concluyen que:

La mediana del D90: 174Gy con una DE (155-190Gy);

El estudio concluye que el D90 fue un importante predictor para la recidiva bioquímica que alcanzó significación estadística (HR 0.90 IC del 95% 0,83 a 0,96 p menor de 0,002) sugiriendo un nivel de corte óptimo de 167Gy.

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en nuestro estudio, en el que obtuvimos una media para el D90 de 159,35 Gy (12,45) en el primer análisis y de 160,46 Gy (12,4) para el segundo, alcanzando la significación estadística.

En la siguiente figura se representa la tabla de supervivencia de Kaplan-Meier para el D90 = 167 Gy.

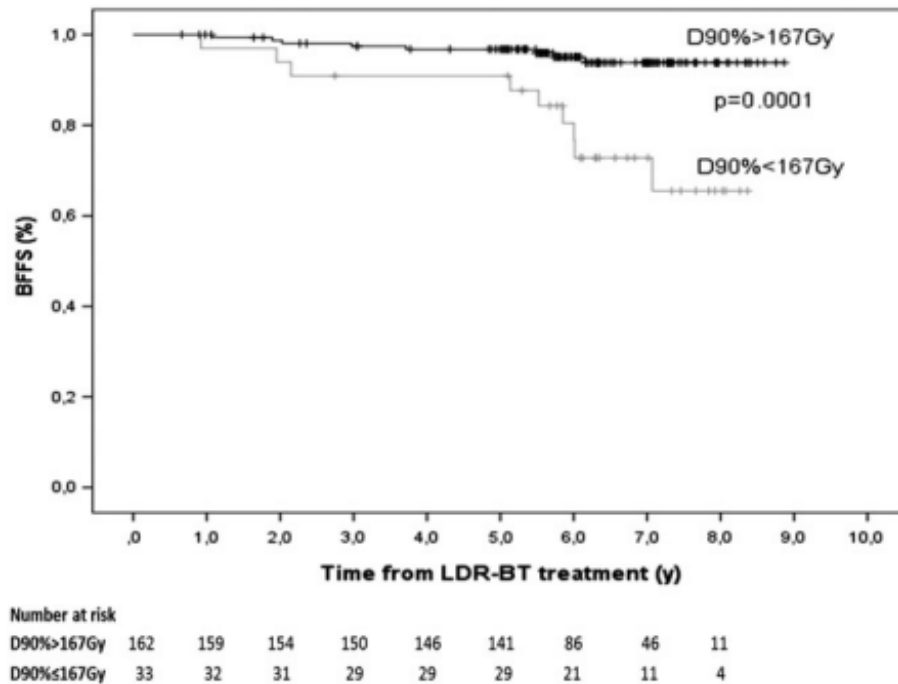


Gráfico 15. Supervivencia de Kaplan-Meier para el D90 = 167 Gy

Estudio de Prada¹³⁶ del año 2016:

El aumento de la dosis recibida en un 90% del volumen de la próstata (D90) de > 160 Gy no se asoció con un mejor control bioquímico ($P = 0,37$).

Estudio de Kittel et al¹³⁹

Aunque no fue objetivo del mismo estudiar la relación entre el D90 y la posible recidiva bioquímica o local. La mediana fue similar a la de nuestro estudio, 146 Gy con una DE (24,48 Gy)

Estudio del Martínez et al¹³⁸

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la dosis al D90 y una disminución del tiempo libre de recidiva bioquímica.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL

La supervivencia libre de recidiva local no es un objetivo que haya sido analizado en la mayoría de los estudios revisados.

En nuestro trabajo hemos obtenido los siguientes resultados:

Para toda la muestra (245 pacientes):

- Tasa de supervivencia libre de recidiva local a 5 años: 95,3%
- Tasa de supervivencia libre de recidiva local a 10 años: 91,3%

Para la muestra excluyendo los pacientes de riesgo intermedio (230 pacientes):

Se han obtenido los mismos resultados que para toda la cohorte inicial.

Sorprendentemente la supervivencia libre de recidiva local es un objetivo que no ha sido estudiado en la mayoría de los estudios revisados, no así en los estudios españoles.

- Estudio de **Prada et al** ¹³¹

Supervivencia libre de recidiva local a 5 y 10 años fue del 96% y 96(+/-2) respectivamente.

- En el estudio del **Martínez et al** ¹³⁸

Supervivencia libre de recidiva local a 5 y 10 años fue del 95% y 85% respectivamente.

Podemos concluir que nuestros resultados son prácticamente iguales a 5 años e incluso mejores a 10 años que en los estudios españoles más relevantes de los últimos años.

RELACIÓN DEL D90 -D100 Y LA RECIDIVA LOCAL

Se ha estudiado como es lógico la probable relación existente entre la dosis recibida por el 90% y el 100% de la próstata y la recidiva local tanto para la muestra inicial con los 245 pacientes como para la segunda muestra en la que excluíamos los 15 pacientes que pudimos comprobar que estaban infraestadiados.

En todos los casos salvo en la relación del D90 de la próstata y la recidiva local para la primera muestra, obtuvimos significación estadística.

Así pues:

Para la muestra de 245 pacientes:

- Los pacientes que NO presentaron recidiva local recibieron 7,43 Gy más (IC 95% 1,47 –16,32) con una $p : 0,097$ al D90.
- Los pacientes que NO presentaron recidiva local recibieron 10,44 Gy más (IC 95% 1,23 –19,63) con una $p : 0,026$ al D100.

Para la muestra de 230 pacientes:

- Los que NO presentaron recidiva local recibieron 10,35 Gy más (IC 95% 1,9 – 18,79) con una $p: 0,019$ al D90.
- Los que NO presentaron recidiva local recibieron 13,8 Gy más (IC 95% 6,7- 20,8) con una $p: 0,001$ al D100.

Es importante reseñar que posiblemente si balanceásemos la muestra se podría verificar que realmente los pacientes que recibieron medias de dosis al D90 más altas en la muestra de 245 pacientes, recidivaron menos localmente.

También llama la atención la amplitud del Intervalo de Confianza, posiblemente éste se reduciría aumentando el tamaño muestral de los pacientes que no presentaron recidiva local.

No se ha encontrado ninguna publicación en la que la relación entre la recidiva local y la dosimetría al volumen blanco haya sido objeto de estudio, por lo que podemos concluir que los datos obtenidos son alentadores y se ven relacionados con los descritos anteriormente .

Cuando administramos medias de dosis más altas al D90 y al D100 de la próstata obtenemos una reducción significativa en la recidiva bioquímica y en consecuencia también en la recidiva local.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

En nuestro estudio hemos analizado la toxicidad GI desde tres puntos de vista:

- La evolución de la toxicidad en cada paciente desde el mes del implante (momento en el que la inflamación aguda es mayor) y los meses sucesivos, considerándose toxicidad aguda hasta el tercer mes post implante. Estos datos están reflejados en la Tabla 22 del apartado de resultados.

El estudio refleja que porcentajes muy altos, en torno al 95-98% de pacientes se encontraban asintomáticos al mes del implante, porcentajes muy bajos del 4,1% desarrolló toxicidad leve hasta el sexto mes que prácticamente desapareció en el seguimiento.

A los tres años de seguimiento se observó un repunte de toxicidad gastrointestinal en el que 15 pacientes que al mes no presentaron toxicidad, la presentaron de manera moderada lo que supone un 9% del total de la muestra, estos síntomas fueron fundamentalmente proctitis actínicas que se trataron con terapias locales o con terapia de cámara hiperbárica y en un porcentaje menor, tenesmo leve. No tuvimos casos de perforaciones intestinales, necrosis o fístulas.

En la evaluación actuarial se obtuvo significación estadística en cuanto a la mejoría sintomática, salvo en el mes 24 que aunque no se obtuvo, se observó una tendencia a la mejoría.

- También hemos analizado la Frecuencia de Toxicidad leve, los datos obtenidos son concordantes con los previamente descritos.

Se puede ver en la Gráfica 11 del apartado de resultados como encontramos porcentajes de toxicidad leve del 8% en los primeros tres meses post implante, considerándose toxicidad aguda y aparece un repunte del 9-10% de toxicidad GI leve en el sexto y en el mes 36 considerándose toxicidad crónica.

- Otro aspecto fundamental y que ha sido evaluado en este estudio es la posible relación entre la dosis recibida por el 100% y el 90% del recto y su posible relación con el desarrollo de toxicidad gastrointestinal durante el primer año postimplante.

En el análisis estadístico sí se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la media de dosis para el D90 del recto y el desarrollo de toxicidad el primer mes tras el implante; con una media de dosis de 37,53 Gy (11,88) en el momento del implante, de 44,62 Gy(9,68) para los que desarrollaron toxicidad G1 y de 38,8 Gy (0) para los que desarrollaron toxicidad G3.

Comparándonos con los resultados obtenidos por los estudios más relevantes que se han ido desarrollando, vemos que en el estudio de **Chao et al**¹³³ únicamente se analiza toxicidad a largo plazo consistente en proctitis grado 1 en un 5% de los pacientes y proctitis grado 2 en un 1%. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso de toxicidad Grado 2. En el estudio tampoco refleja el mes de seguimiento en el que fue evaluada la toxicidad tardía, así que aunque nosotros tuvimos un pico más alto (del 10% de toxicidad leve) a los 36 meses, a partir del sexto mes hasta entonces nuestros porcentajes fueron muy bajos, del 3% de toxicidad GI leve.

En el estudio de **Routman et al**¹³⁴ no ha sido objeto de estudio la toxicidad de la técnica.

En el estudio de **Rasmusson et al**¹³⁵ describen únicamente un 10% de pacientes con alteraciones rectales a partir de los tres meses sin especificar más, lo cual estaría levemente por encima de nuestros resultados a seis meses (8-9%) de toxicidad leve. Analizan también la probable relación entre el D90 del recto y la toxicidad sin encontrar relación estadísticamente significativa, en nuestro estudio sí la encontramos como se ha mencionado previamente.

En el estudio de **Prada et al**¹³¹ a los seis meses un 94% de los pacientes estaban asintomáticos, en nuestro estudio un 91%. Presentaron proctitis actínicas un 5%, en nuestro estudio un 9% lo presentó como toxicidad tardía a los tres años del procedimiento.

Es importante destacar que en este estudio y en muchos de los descritos se utilizaba como protocolo habitual del procedimiento la inyección de ácido Hialurónico transperineal en la grasa perirrectal para desplazar la pared rectal de la fuente de irradiación. En nuestro centro no disponíamos de esta herramienta lo que tal vez haya podido empeorar los síntomas rectales de algunos pacientes.

En el estudio de **Fellin et al**¹³⁷ no ha sido objeto de estudio la toxicidad.

En el estudio de **Kittel et al**¹³⁹ la toxicidad GI Grado 3 fue del 0,7% a largo plazo y Grado 4-5 del 0,1% (1 paciente) que consistieron en úlceras y fístulas que en uno de los pacientes requirió una proctosigmoidectomía colo anal, la mediana del V100 para los pacientes que presentaron toxicidad fue de 0,39 (0,00-8,68cc), la mediana de V100 para el total de los pacientes fue de 0,11(0,00-3,47cc).

En nuestro estudio no se desarrolló toxicidad grado 3 o más en ninguno de los pacientes y nuestra mediana para el V100 fue de 0,32 (0,77).

El estudio de **Martínez et al**¹³⁸ analizan tanto la toxicidad aguda como crónica a los 5 años, vemos los resultado reflejados en la **Tabla 49**.

En cuanto a la toxicidad aguda: un 7,4% desarrolló toxicidad G1, un 16% G2 y un 10% G3, en cuanto a la toxicidad crónica: un 2,8% desarrolló G1, un 1% G2 y un 1.3% G3.

Aunque en nuestro estudio no tuvimos ningún evento G3, los porcentajes de toxicidad aguda leve son similares (de un 8%) estando incluso por debajo de los del estudio referenciado.

Tabla 49.tabla de Toxicidad aguda y crónica de Martínez et al¹³⁸

Acute and late toxicities at 5 years				
Acute			Late	
Grade	Patients	%	Patients	%
Gastrointestinal toxicity				
0	622	88.9	662	94.6
I	52	7.4	20	2.8
II	16	2.3	7	1
III	10	1.4	11	1.6
IV	0	0	0	0
Genitourinary toxicity				
0	239	34.1	504	72
I	253	36.2	125	17.9
II	158	22.6	47	6.7
III	48	6.8	23	3.3
IV	2	0.3	0	0
V	0	0	1	0.1

TOXICIDAD GENITOURINARIA

Hemos evaluado la toxicidad genitourinaria de la misma manera que la Gastrointestinal, así hemos concluido lo siguiente:

— La evolución de la toxicidad en cada paciente desde el mes del implante (momento en el que la inflamación aguda es mayor) y los meses sucesivos, considerándose toxicidad aguda hasta el sexto mes post implante.

Estos datos están reflejados en la Tabla 23 del apartado de resultados.

Es importante destacar que también fue estudiado el IPSS (Puntuación Internacional de los síntomas prostáticos) del que partían los pacientes obteniéndose una mediana de 6 (11,25) lo cual se traduce en que eran pacientes con una situación basal a nivel genitourinario muy buena, asintomáticos o levemente sintomáticos en cuanto aumento de la frecuencia miccional o sintomatología leve obstructiva.

Así vemos en la evolución actuarial que partiendo de porcentajes altos de pacientes (92,2%) que no presentaron ningún tipo de toxicidad GU al mes del implante, momento en el que como se ha comentado previamente es esperable que aparezcan síntomas irritativos/obstructivos por la reacción inflamatoria aguda del implante, fueron mejorando con el paso del tiempo alcanzando la significación estadística en todos los casos.

En cuanto a la toxicidad leve entendida como a un aumento en la frecuencia miccional o nicturia x 2 en cuanto a la situación basal observamos que de 76 pacientes que la presentaron al mes del implante fueron mejorando y desapareciendo los síntomas hasta llegar el tercer año en el que sólo 7 pacientes continuaban con la misma toxicidad y solamente 2 pacientes empeoraron (3,6%)

Por último fueron pocos los pacientes que al mes del implante presentaron toxicidad moderada, en concreto 11 pacientes con síntomas consistentes en RAO como posteriormente veremos o hematurias que se corrigieron en la mayoría de los casos con instilaciones locales de Hialurónico o tratamiento en la cámara hiperbárica, de estos pacientes únicamente 2 continuaron a los 36 meses con dicha sintomatología.

- En el gráfico 12 de frecuencias podemos ver claramente como la toxicidad leve fue mejorando con el paso del tiempo tras el implante y la toxicidad moderada/severa tuvo un repunte que supuso un 4,4% correspondiente a los 2 pacientes descritos en el tercer año de seguimiento.
- En cuanto al estudio de la relación entre la dosis recibida por el 100% y el 90% de la uretra y el desarrollo de toxicidad genitourinaria hemos encontrado significación

estadística en el análisis sin subgrupos, es decir con o sin toxicidad, en la relación con el D90 al mes del implante; los pacientes que desarrollaron toxicidad recibieron 118,77Gy (19,20) frente a 115,16Gy(25,10) que recibieron los pacientes que no presentaron toxicidad (P: 0,004).

- El último objetivo de estudio en cuanto al desarrollo de toxicidad GU ha sido valorar la relación entre el número de semillas utilizadas en el implante, el volumen prostático y la aparición de Retención Aguda de orina (RAO).

En este sentido concluimos que existe una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con mayor volumen prostático 39,81 cc de media frente a 32,2cc de media en los que no presentaron RAO .Este volumen mayor de 7,6cc (IC 95% de 2,7 a 12,5) con p:0,003.

El primer episodio se dio en la primera semana post implante y el último al 4º mes.

Lógicamente los pacientes con volúmenes prostáticos mayores precisaron más semillas por lo que al analizar este evento se ha objetivado que la diferencia de medias de 23,8 semillas más en los pacientes que presentaron el evento fue estadísticamente significativa con un IC al 95% entre 15,1-32,5 (p menor 0,001).

Comparado con el estudio de **Chao et al** ¹³³;Error! Marcador no definido. describen menos de un 1% de toxicidad grado 1-3, sin embargo un 14% de los pacientes que no tuvieron RTE previa presentaron retenciones agudas de orina (RAO) y un 27% en los que tuvieron RTU previas.

En nuestro trabajo sólo desarrollaron RAO un 6,5% de los pacientes.

En el estudio de **Rasmusson et al** ¹³⁵ un 48,7% refería urgencia urinaria(toxicidad G1) a los tres meses que fue mejorando hasta llegar al 19,5% al año. Con respecto a la incontinencia urinaria se dio a los tres meses en un 2,1% y mejoró al año hasta llegar al 1%.

Comprándonos con nuestros resultados nos encontramos con porcentajes más bajos en los dos subgrupos, efectos leves y moderados como se puede ver en la Gráfica 12 del apartado de resultados.

No encontraron relación estadísticamente significativa con en D90 de la uretra (uD90) y el desarrollo de toxicidad, en nuestro estudio tampoco alcanzamos la significación estadística aunque si se objetivó una tendencia clara en cuanto a mayor dosis más probabilidad de desarrollar toxicidad GU en el análisis por subgrupos de toxicidad, pero sí que

alcanzamos la significación estadística en el análisis sin subgrupos para el desarrollo de toxicidad al primer mes y el uD90.

En el estudio de **Prada et al**¹³¹ hay que tener en cuenta que todos los pacientes habían sido sometidos a RTU previas lo cual lógicamente empeora los resultados de toxicidad GU.

Describen un 9% de toxicidad G2 al tercer mes, en nuestro estudio fue del 3,3%.

Se describe también un 1,7% de RAO tras el implante y después de los dos años del tratamiento.

En nuestro estudio desarrollaron RAO un 6,5 % de los pacientes pero siempre antes del cuarto mes post implante.

En el estudio de **Kittel et al**¹³⁹ encontramos porcentajes relativamente altos de toxicidades severas a largo plazo.

- Grado 3: 139 pacientes (7%). Aproximadamente la mitad habían sido sometidos a RTU previas.
- Grado 4: 13 pacientes (0,7%). Fístulas recto-uretrales

En nuestro estudio el 4,4% de pacientes que presentó toxicidad Grado 2 a los tres años de seguimiento fue causada por hematurias frecuentes y disminución de la capacidad vesical.

En el estudio de **Martínez et al**¹³⁸ los resultados se pueden ver en la tabla 48 :

La toxicidad aguda leve está en un 36,2% (en nuestro trabajo varía del 31,1% el primer mes al 25,8% en el TERCER mes).

En cuanto a la toxicidad moderada/severa aguda describen un 22,6% de G2 y un 6,8% de G3 (En nuestro estudio varía del 4,5% el primer mes al 3,3% al tercer mes, en este grupo se engloban los pacientes que presentaron RAO post implante).

En lo referente a la toxicidad crónica a 5 años objetivaron un 17,9% de G1, 6,7% de G2 y un 3,3% de G3 (En nuestro estudio los resultados fueron a 3 años; 7,7% de G1 y un 4,4% de G2)

En conclusión podemos decir que nuestro resultados en cuanto a toxicidad fueron mejores, ya que aunque tuvimos un 4,4 %

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Los datos de supervivencia Global de nuestra serie de pacientes coinciden con los publicados en el resto de estudios revisados, estando incluso por encima de otras series.

La Tasa de supervivencia Global a 5 años de nuestra serie es del 95,3% y a 10 años del 89,2%.

En el análisis de resultados en el que se excluyeron a los 15 pacientes con diagnóstico de Riesgo intermedio, los resultados mejoran.

Siendo la Tasa de Supervivencia Global (SG) a 5 años del 98,7% y a 10 años del 96%.

Comparándonos con algunos de los estudios que hemos revisado, vemos que:

- En el estudio de **Chao et al**¹³³ la SG a 5 años fue del 96%. Prácticamente igual que la obtenida en nuestro centro.
- En el estudio de **Routman et al**¹³⁴ la SG a 5 años teniendo en cuenta a todos los pacientes, independientemente del grupo de riesgo, fue a 5 años del 94% y a 10 años del 75%.

Si tenemos en cuenta el análisis que se realizó por subgrupos:

- Pacientes de Bajo Riesgo (80%): SG a 5 años del 95% y a 10 años del 89%. Comparándonos con este análisis nos encontramos por encima.
- Pacientes de Riesgo intermedio (20%): SG a 5 años del 76% y a 10 años del 73%.

Nuestros resultados también fueron consistentes con otros estudios como el de **Millar et al**¹⁵⁶ en el que 582 pacientes fueron tratados con implantes permanentes de I 125 LDR en monoterapia, a los 5 y 8 años la SG fue de 97% y 94%.

En el estudio de **Prada et al**¹³¹ los resultados obtenidos fueron del 88%(+/-6%) a 5 años y del 77% (+/-6%) a 12 años.

Comparando nuestros resultados con los de **Fellin et al**¹³⁷ . observamos que las tasas de supervivencia global a 5 y 7 años son del 94% y 89,2%.

Los resultados más desfavorables de este estudio pueden estar en relación con el bajo porcentaje de pacientes con alto riesgo que se trataron con braquiterapia (1,8%) o con el elevado tamaño muestral, aunque por otra parte en las limitaciones del estudio reconocen que pudo haber un sesgo de selección de los pacientes con riesgo intermedio, escogiendo para esta técnica los pacientes sin características desfavorables.

En el estudio comentado previamente de **Kittel et al**¹³⁹ se describe en el análisis por subgrupos:

- SG a 5 años para el bajo riesgo del 95% y a 10 años del 77,6%
- SG a 5 años para el riesgo intermedio de buen pronóstico del 92,8% y a 10 años del 74,1%

Viéndolo en la representación **Gráfico 16. Representación gráfica de la acumulada de mortalidad total según los grupos de riesgo**

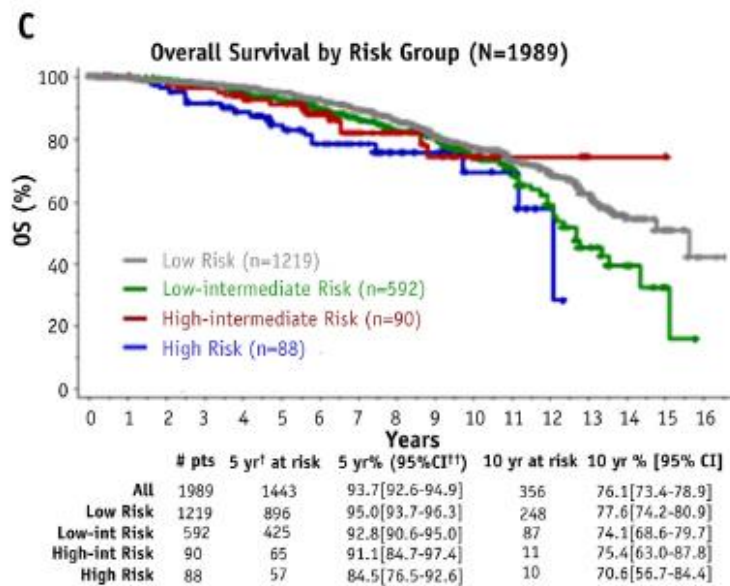


Gráfico 16. Representación gráfica de la acumulada de mortalidad total según los grupos de riesgo

Finalmente en el estudio de **Martínez et al**¹³⁸ los resultados de supervivencia global a 5 y 10 años fueron del 94% y 84%.

En conclusión, podemos afirmar que nos encontramos por encima de la mayoría de publicaciones en lo que a supervivencia global se refiere si excluimos a los 15 pacientes de riesgo intermedio desfavorable y más o menos igual que el resto si tenemos en cuenta a toda la muestra.

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA

En nuestro estudio la supervivencia por cáncer de próstata a 15 años fue del 99,4%, el único paciente fallecido aconteció a los 5 años tras el tratamiento para la cohorte de pacientes inicial y fue del 100% a los 15 años al analizar la muestra de 230 pacientes ya que el paciente fallecido era uno de los pacientes infraestadiados en nuestro centro que se hubiera beneficiado de otra técnica con mejores beneficios para el estadio clínico en el que se encontraba.

En el estudio de **Fellin et al**¹³⁷ los resultados fueron a 5 y 7 años del 99,5% y el 88,5%.

En el estudio de **Kittel et al**¹³⁹ los resultados a 5 y 10 años fueron del 98,7% y 93,5%

La representación gráfica sería la siguiente:

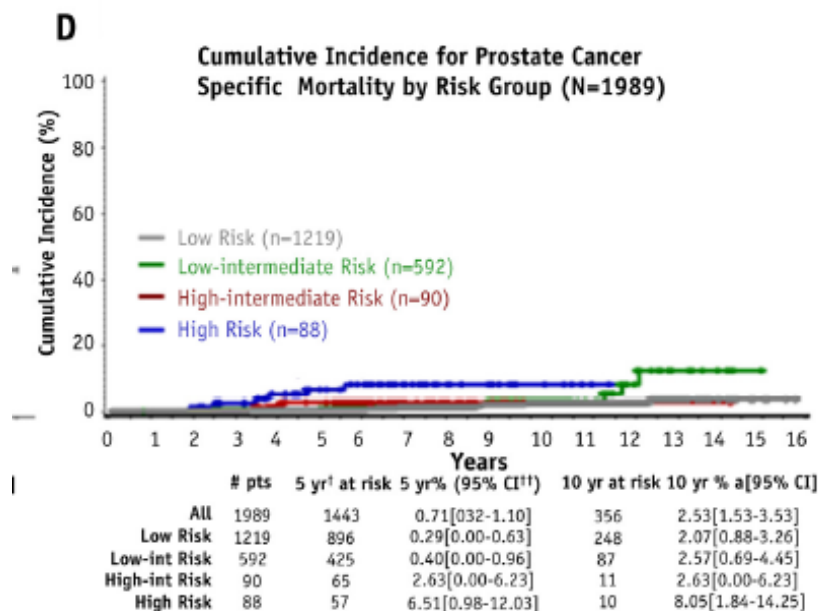


Gráfico 17.Representación gráfica de la acumulada de mortalidad por cáncer de próstata según los grupos de riesgo

En el estudio de **Martínez et al**¹³⁸ los resultados a 5 y 10 años fueron del 95% y 85% respectivamente.

Teniendo en cuenta estos resultados podemos concluir que nuestro resultados en cuanto a supervivencia cáncer específica fueron superiores aunque también hay que tener en cuenta que estos estudios trataron con braquiterapia en monoterapia a pacientes de riesgos intermedios que tal vez se hubieran beneficiado de otros tratamientos.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS

En nuestra serie, la Supervivencia libre de metástasis a los 5 años fue del 96,4% y a los 8 años del 99,5%.

Pasados 8 años del implante no se produjo ninguna metástasis. Es importante destacar que la primera metástasis ósea se produjo a los 6 meses tras el implante y al año y medio ya se habían producido tres casos más de metástasis.

En el segundo análisis realizado excluyendo a los 15 pacientes que fracasaron bioquímicamente y se reanalizaron en nuestro centro se observa que al año y medio estaba libre de metástasis el 98,6% de los pacientes iniciales, manteniéndose prácticamente igual a los 5 años (96,7%).

Comparándonos con el resto de estudios que venimos comentando, no en todos es objeto de estudio; no así en el **Kittel et al**¹³⁹:

-Supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años es del 99% y del 91,6% respectivamente para el bajo riesgo.

Son resultados muy buenos teniendo en cuenta que en este estudio un 4,5% y un 4,4% eran pacientes de riesgo intermedio de mal pronóstico y de alto riesgo respectivamente que se trataron con braquiterapia en monoterapia por diversas causas (irradiaciones previas o imposibilidad para llevar a cabo otras técnicas)

Es interesante ver el análisis por subgrupos (**Gráfico 18**)

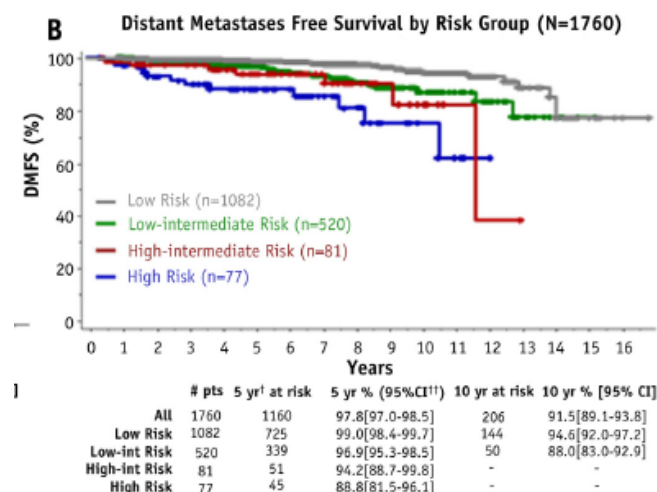


Gráfico 18. Representación gráfica de la supervivencia en las metástasis a distancia según grupos de riesgo

1. Recidivaron bioquímicamente menos los pacientes que recibieron medias de dosis más altas, alcanzando la significación estadística.
2. Recidivaron localmente menos los pacientes que recibieron medias de dosis más altas, alcanzando la significación estadística.
3. Existe una relación entre el D90 de la uretra y del recto y el desarrollo de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aguda en el primer mes post implante.
4. La supervivencia global en el primer análisis es 95,3% a 5 años y 89,2% a 10 años, en el segundo análisis es 98,7% a 5 años y 95% a los 10 años.
5. La supervivencia libre de recidiva bioquímica en el primer análisis es 88% a 5 años y 78% a 10 años, en el segundo análisis es 91,8% a 5 años y 87,2% a los 10 años.
6. La supervivencia cáncer específica en el primer análisis es 99,4% a los 15 años y del 100% en el segundo análisis.
7. La supervivencia libre de recidiva local es igual en los dos análisis, 95,3% a 5 años y 91,3% a 10 años.
8. La supervivencia libre de metástasis es 96,4% y 99,5% a 5 y 8 años respectivamente.

- 1 Curso de Diplomado en Ultrasonografía Médica Presencial avalado por el Colegio Nacional de Médicos Militares A.C y la Universidad La Salle (consultado el 13.01.19) disponible en <https://diplomadomedico.com/anatomia-la-prostata/>
- 2 Vilar González, Santiago; Cabanillas Farpón, Ruben; Cadiñanos Bañales, Juan; Pérez Rozos, Alberto en *Cáncer de Próstata guía práctica*; Edita: Visto Bueno Equipo Creativo, S.L. 2011. Capítulo 3. Biología molecular del cáncer de próstata. p.40-43
- 3 Miller GJ, Torkko KC. Natural history of prostate cancer epidemiologic considerations. *Epidemiol rev* 2001 Jan; 23(1):14-18
- 4 Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May; 25(15):2035-2041
- 5 Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & Dev* 2010 Sep; 24(18):1967-2000
- 6 Gudmundsson J, Besenbacher S, Sulem P, et al. Genetic Correction of PSA Values Using Sequence Variants Associated with PSA Levels. *Sci Transl Med* 2010 Dec; 2(62):62ra92
- 7 International network of cancer genome projects. The International Cancer Genome Consortium. *Nature* 2010 Apr; 464(7291):993-998
- 8 Heindenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis and local treatment with curative intent-Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65:124-37.
- 9 Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Service Task Force Recommendation statement. *Annals Int Med*. 2012;157(2):120-35.
- 10 Miller AB. New data on prostate-cancer mortality after PSA screening . *N Engl J Med*. 2012;366:1047-8.
- 11 Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Service Task Force Recommendation statement. *Annals Int Med*. 2012;157(2):120-35.
- 12 Lee DL, Mallin K, Graves AJ, Chang SS, Penson DF, Resnick MJ, et al. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol*. 2017;198:1230-40.
- 13 John K Gohagan PhD, Philip C Prorok PhD, Richard B Hayes PhD, Barnett S Kraner MD. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the

National Cancer Institute: History, organization and status. Controlled Clinical Trials. Volume 21, Issue 6, Supplement 1. 2000. Pages 249S-250S.

14 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.

15 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Buys SS, Chia D, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.

16 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:125-32.

17 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.

18 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.

19 Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med*. 2017. doi:10.7326/M16- 2586.

20 Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med*. 2017. doi:10.7326/M16- 2586.

21 Vickers AJ. Prostate cancer screening: time to question how to optimize the ratio of benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2017. doi: 10.7326/M17-2012.

22 Catalona WJ, D'Amico AV, Fitzgibbons WF, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Lynch HT, et al. Preventive Services Task Force missed in its prostate cancer screening recommendation. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):137-8.

24 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo cáncer de Próstata p.1025-1027

- 25 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level 4.0 Ng/mL. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-46.
- 26 Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJ U Int* 2006; 97: 451-5.
- 27 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available at: http://Www.Nccn.Org/Professionals/Physician_Gls/F_Guidelines.Asp (Consultado en mayo 2019)
- 29 Vázquez-Ortega L, Fernández-Carreño A, Cantellano-Orozco M, Camarena-Reynoso H, Hernández-Castellanos V et al. Validez diagnóstica de la densidad del antígeno prostático en la detección de cáncer de próstata. *Rev Mex Urol* 2008;68(4):203-206
- 30 Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(5):1554-9.
- 31 Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11 core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000;163:152-7.
- 32 Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. *JAMA.* 2015 Jan 27;313(4):390-7
- 33 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capítulo cáncer de Próstata p. 1027-1028
- 34 Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
- 35 Loeb S. Is Magnetic Resonance Imaging – Transrectal Ultrasound Fusion biopsy ready for “Prime Time”? *Eur Urol.* 2015;68:20-1
- 36 Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;68:1045-53.
- 37 Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol.* 2013;63:125-40.

- 38 Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313:90-7.
- 39 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic Resonance Imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68:438-50.
- 40 *Actas Urológicas Españolas*. Volume 40, Issue 6, July–August 2016, Pages 339-352
- 41 Joshua J. Morigi, Phillip D. Stricker, Pim J. van Leeuwen, Reuben Tang, Bao Ho, Quoc Nguyen, George Hruby, Gerald Fogarty, Raj Jagavkar, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015 56:1185-1190 published ahead of print June 25, 2015 (10.2967/jnuclmed.115.160382). *Nucl Med* August 1, 2015 vol. 56 no. 8 1185-1190
- 42 Morigi, J. J., Stricker, P. D., van Leeuwen, P. J., Tang, R., Ho, B., Nguyen, Q., ... & Hickey, A. (2015). Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(8), 1185-1190.
- 43 *Revista Chilena de Radiología*. Vol. 8 N° 2, año 2002. Versión online (consultado el 13.01.19)
- 44 Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17: 292-306.
- 45 Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen: clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-4.
- 46 Mathieu R, Moschini M, Beyer B, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: a multi-institutional European validation study, *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017.
- 47 James L Mohler, Emmanuel S. Antonarakis, Andrew J. Armstrong. et al. Prostate Cancer. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2.2017 Staging Prostate Cancer

- 48 Nelson N. Stone and E. David Crawford, *The Prostate Cancer Dilemma .Selecting Patients for Active Surveillance, Focal Ablation and Definitive Therapy* 1st ed. 2016. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London.P.38
- 49 Chun FKH, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, et al. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol* 2006; 50: 914-26.
- 50 Roach M III, Márquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 33-7.
- 51 D'Amico AV, Whittington, Malkowicz SB, ET AL. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 168-172.
- 52 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969-74.
- 53 M. Altabas González, L. Arbeas, M. Arenas Prat, et al. *Manual práctico de Oncología Radioterápica*. SEOR. Abbvie. 2013: 237
- 54 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capítulo cáncer de Próstata p. 1031
- 55 Roach M, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-74.
- 56 Pasteau O, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgenol Ray* 1914; 18: 396-410
- 57 Young HH. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34: 93-8
- 58 Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1972; 108: 918-20
- 59 Holm HH, Juul N, Pedersen JF et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130: 283-6

- 60 Blasko JC, Radge H, Schumacher D. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocrine/Hypertherm Oncol* 1987; 3:131-9
- 61 SEOM(Sociedad Española de Oncología Médica). Disponible en <https://seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018> (Consultado el 08.08.2019)
- 62 Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
- 63 Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2016. (Consultado el 21/12/19). Accesible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2019.pdf
- 64 INEbase. Defunciones según la causa de muerte para el año 2019. Resultados nacionales. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947> (Consultado el 21/12/19)
- 65 De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34.
- 66 REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. (Consultado el 13/01/19). Accesible en: <http://redcan.org/es/index.cfm>
- 67 EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; (Consultado el 13/01/19). Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
- 68 SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica 2018.(Consultado el 17.01.19). Disponible https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 69 J.R.Pastor Peidro,E.Villafranca Iturre. Manual práctico de Oncología Radioterápica, SEOR. Capítulo Tumores Urológicos p(397-401)
- 70 NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Versión 3.2019, Actualizada 16 de Julio de 2019. National Comprehensive Cancer Network
- 71 Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):480-7.

72 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo cáncer de Próstata p. 1037

74 Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):270-9

75 Bill Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar;370(10):932-42.

76 Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized Prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul;367(3):203-13.

77 Aizer AA1, Chen MH, Hattangadi J, D'Amico AV. Initial management of prostate-specific antigen detected, low-risk prostate cancer and the risk of death from prostate cancer. *BJU Int*. 2014 Jan;113(1):43-50.

78 Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases.

Cancer. 2001 Jun;91(11):2196-204.

79Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*. 2002 May;167(5):2032-35.

⁸⁰ Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy: therapeutic and prognostic importance. *Ca Cancer J Clin*. 1997;47:297-319.

81 Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and metaanalysis of studies reporting urinary continence recovery after robotassisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):405-17.

82 Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and metaanalysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):418-30.

83 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo Radioterapia Externa p. 242-242

84 Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004 Jan; 70(1):37-44

- 85 Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. Threedimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Aug; 53(5):1117-23
- 86 Speight JL, Roach M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol* 2005 Nov; 23(32):8176-8185
- 87 Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006 Jun; 79(3):259-269
- 88 Steenbakkers RJHM, Duppen JC, Betgen A, et al. Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Dec; 60(5):1364-1372
- 89 Zapatero A, García-Vicente F, Modolell I, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose-volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Aug; 59(5):1343-1351
- 90 Pinkawa M, Asadpour B, Gagel B, et al. Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar; 64(3):856-861
- 91 Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, C. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Aug; 53(5):1111-1116
- 92 Crevoisier R de, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jul; 62(4):965-973
- 93 Miralbell R, Taussky D, Rinaldi O, et al. Influence of rectal volume changes during radiotherapy for prostate cancer: A predictive model for mild-to-moderate late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Dec; 57(5):1280-1284
- 94 Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov; 66(3):654-662
- 95 Wallner KE, Merrick GS, Benson ML, et al. Penile bulb imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul; 53(4):928-933

- 96 Ganswindt U, Paulsen F, Anastasiadis AG, et al. 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer? *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 Jul; 131(7):407-19
- 97 NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Versión 2018. National Comprehensive Cancer Network
- 98 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo cáncer de Próstata p. 1034
- 99 Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. [Internet] Uroweb 2015. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- 100 Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-19.
- 101 Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, et al. Ten-year outcomes of high dose, intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1429-37.
- 102 Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. The racial and ethnic differences in advanced prostate cancer in stages: the evolution of PC required. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 388-95.
- 103 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo cáncer de Próstata p. 1038
- 104 Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radioth Oncol*. 2000;57:315-21.
- 105 Hsu IC, Yamada Y, Vigneault E, et al. American Brachytherapy Society Prostate High-Dose Rate Task Group. (Consultado el 20.12.19). Disponible en <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>
- 106 Lennernaäs B, Majumder K, Damber JE, Albertsson P, Holmberg E, Brandberg Y, et al. Radical prostatectomy versus high dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol*. 2015 Jun;54(6):875-81. Doi :10.3109/0284186X.2014.975827. ePub 2014, Nov 2.
- 107 Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt y Manuel de las Heras ,2010. Arán Ediciones, S.L. Capitulo cáncer de Próstata p.1043

- 108 Schroeck FR, Jacobs BL; bRAYANI sb, Ngoyen PL, Penson D, Hu J In Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radiotherapy, and Proton Beam Therapy. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28366513#> (consultado el 15.01.19)
- 109 <https://diario16.com/llega-espana-la-radioterapia-mas-avanzada-cancer> (Consultado el 15.01.19)
- 110 Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. J Urol 2002; 167(4):1664-1669
- 111 Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? Nat Clin Pract Oncol 2007 Dec; 4(12):692-698
- 112 D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen M-H. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 2005 Jul; 294(4):440-447
- 113 Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med 2008; 148(6):435-448
- 114 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008 Aug; 100(16):1144-1154
- 115 RTOG.org (consultado en mayo de 20201)
- 116 2. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: V. De Vita, S. Hellman and S. Rosenberg, Editors, Cancer: Principles and practice of oncology (5th ed.). Lippincott-Raven, Philadelphia (1997), p. 2714-2725.
- 117 James D. Cox, JoAnn Stetz and Thomas F. Pajak: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 1341-1346
- 118 NCCN Guidelines Version 2.2017 Staging Prostate Cancer
- 119 Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44(4):789-99.

- 120 Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315-21.
- 121 Losa A, Nava LD, Di Muzio N, et al. Salvage brachytherapy for local recurrence after radical prostatectomy and subsequent external beam radiotherapy. *Urology*. 2003;62:1068-72.
- 122 Niehoff P, Loch T, Nürnberg N, et al. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy*. 2005;4:141-5.
- 124 Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*. 2004;31(3).
- 125 Lee WR, Roach M III, Michalski J, et al. Interobserver variability leads to significant differences in quantifiers of prostate implant adequacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(2):457-61.
- 126 Dawson JE, Wu T, Roy T, et al. Dose effects of seeds placement deviations from pre planned positions in ultrasound guided prostate implants. *Radiother Oncol*. 1994;32:268-70.
- 127 1. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*. 1997;32:385–390.
- 128 3. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3904–3911.
- 129 Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol* 2013;108:306e313.
- 130 Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:421e432.
- 131 Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int* 2010;106:32e36.

- 132 Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:965–974.
- 133 Chao M, Spencer S, Sci Med Rad, Guerrieri M, Ding W et al. A single institution analysis of low dose rate brachytherapy: 5 year reported survival and late toxicity outcomes. *Review Papers*. 2018; 10,2:155-161
- 134 Routman D, Funk R, Stish B, Mynderse L, Wilson T, McLaren R et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low and intermediate risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients. *Brachytherapy* 2018. Elsevier
- 135 Rasmussen E, Gunnlaugsson A, Kjellén E, Nilsson P, Einarsdóttir M et al. Low- dose rate brachytherapy with I-125 has an excellent 5 – year outcome with few side effects in patients with low risk prostate cancer. *Taylor and Francis*. May 2016
- 136 Prada PJ, Anchuelo J, Blanco AG et al. Low dose rate brachytherapy for patients with transurethral resection before implantation in prostate cancer. Longterm results. *Int Braz J Urol* 2016;42:47-52
- 137 Fellin G, Mirri M, Santoro L, Jereczek-Fossa B, Divan Claudio et al. Low dose rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. *Br J Radiol* 2016;89(julio 2016)
- 138 Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, Pera J, Boladeras A, Ferrer F, Pino F, Suarez FJ, Polo A, Guedea F. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long term outcomes in a 700 patient cohort. *Brachytherapy* 2015
- 139 Jeffrey A, Kittel, MD, Chandana A, Kristin L. Smith, Kevin L, Stephens, MD et al. Long- Term Efficacy and Toxicity of Low dose rate I125 Prostate Brachytherapy as Monotherapy in low , intermediate and high risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* .pp 1-10, 2015.
- 140 Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachy- therapy* 2012;11:245e249.
- 141 Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:65e70.

- 142 Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: The results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:50e56.
- 143 Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1eT2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327e333.
- 144 Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int* 2010;106:32e36.
- 145 Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562e1566.
- 146 Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34e44.
- 147 Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:376e381.
- 148 D'amico AV, Tempany CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62:1063e1067.
- 149 Dickinson P, Malik J, Mandall P, et al. Five year outcomes following I-125 seed brachytherapy for low risk prostate cancer at three United Kingdom cancer centres. *BJU Int* 2014;113:748e753.
- 150 Martin A-G, Roy J, Beaulieu L, et al. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:334e341.
- 151 Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Monotherapeutic brachytherapy for clinically organ-confined prostate cancer. *W V Med J* 2005;101:168e171.

152 Lubbe W, Cohen R, Sharma N, et al. Biochemical and clinical experience with real-time intraoperatively planned permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:209e213.

153 Hinnen KA, Schaapveld M, van Vulpen M, et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: A competitive risk analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:4510e4515.

154 Stock RG, Stone NM, Tabert A, Iannucci C, DeWyngaert JK. A dose response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:101-8

155 Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources. Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No 43. *American Association of Physicists in Medicine, Medical Phys* 1995; 22:209-34

156 Millar JL, Matheson B, Hindson B et al. Long term outcome of permanent Iodine 125 seed implantation for prostate cancer at a single Australian institution. *Brachytherapy* 2013;12 (Suppl 1):S13-14